

固体分散法および粉体 / 粉体混合法によるメフェナム酸の溶出性改善に関する研究

著者	櫻井 正太郎
学位名	博士（薬学）
学位授与機関	星薬科大学
学位授与年度	1992年度
学位授与番号	32676乙第57号
URL	http://id.nii.ac.jp/1240/00000298/

固体分散法および粉体/粉体混合法による メフェナム酸の溶出性改善に関する研究

目 次

序 論	1
第Ⅰ部 固体分散体の応用によるメフェナム酸の溶出性の改善	3
第1章 ポリビニルピロリドンに分散させたメフェナム酸の溶出挙動	3
第1節 物理化学的性質	3
第2節 溶出挙動	5
第3節 家兎における消化管吸収	6
第4節 本章のまとめ	7
第5節 実験の部	7
第2章 各種胆汁酸塩に分散させたメフェナム酸の溶出挙動	8
第1節 物理化学的性質	8
第2節 溶出挙動	10
第3節 第3成分としての水溶性高分子添加による影響	13
第4節 最適配合比の推定	16
第5節 本章のまとめ	16
第6節 実験の部	17
第3章 カゼインに分散させたメフェナム酸の溶出挙動	18
第1節 物理化学的性質	18
第2節 溶出挙動	19
第3節 結晶析出抑制	21
第4節 本章のまとめ	24
第5節 実験の部	24
第Ⅱ部 表面改質によるメフェナム酸の溶出性の改善	26
第1章 粉体/粉体混合法によるメフェナム酸の溶出性の改善	26
第1節 V型混合機による改質粉体の表面状態	26
第2節 飽和付着粒子数の算出	27
第3節 薬物の溶出性	28
第4節 本章のまとめ	31
第5節 実験の部	32
第2章 高速気流中衝撃法によるメフェナム酸の表面改質粉体の調製と溶出性の改善	33
第1節 表面改質状態	33

第2節	溶出挙動	38
第3節	本章のまとめ	38
第4節	実験の部	39
第3章	メフェナム酸とデンプングリコール酸ナトリウム摩砕混合物の ポリエチレングリコールによる表面被覆	39
第1節	表面被覆状態	41
第2節	溶出挙動	43
第3節	本章のまとめ	44
第4節	実験の部	44
第4章	メフェナム酸とデンプングリコール酸ナトリウム摩砕混合物の減圧, 加温処理効果	45
第1節	結晶構造および表面状態	45
第2節	溶出挙動	52
第3節	本章のまとめ	53
第4節	実験の部	53
総括ならびに結論		55
謝 辞		56
引用文献		57

序 論

非ステロイド性抗炎症薬（NSAID）は、アスピリンをはじめとする抗炎症、鎮痛、解熱作用を有する薬剤である。NSAID は大きく酸性と塩基性薬物に分類され、一般に酸性薬物の方が作用が強大である。酸性のNSAID の1つであるメフェナム酸（MFA）は、手術後、外傷後の炎症、神経痛、歯痛、急性気道感染症の解熱などに広く用いられ¹⁾、とくに小児における発熱時の第1選択薬剤として繁用されている。

酸性 NSAID の作用機序は、Vane²⁾によって明らかにされ、シクロオキシゲナーゼを阻害することによってアラキドン酸からのプロスタグランディン（PG）産生を抑制することが広く認められている。主作用および副作用の多くはこの作用を介して惹起されるものと考えられている。副作用の主なもの、また重篤なものは胃腸障害、腎障害、発疹、溶血性貧血などが挙げられ³⁾、とくに PG の欠乏は胃粘膜細胞を脆弱化し、胃酸によってその脆弱性が胃粘膜障害という形で反映されているものと考えられている⁴⁾。また、NSAID は水に難溶性のものが多く、胃粘膜に対する直接刺激作用による影響も認められている³⁾。さらに、消化性潰瘍と NSAID との間にはその投与量と投与期間とが並行する傾向があり、大量投与や長期投与すると消化性潰瘍を起こす危険性が増加するとも言われており⁵⁾、とくに MFA は水に難溶性で、下痢を伴い、長期投与により腸管の出血と炎症を起こすことが報告されている⁶⁾。その対策としては、原則として制酸薬とともに食直後に服用させる。空腹時に服用させる時は牛乳やビスケットなどと一緒に服用させる処置が採られている。一方、これらの副作用を防止ないし軽減するための薬剤学的な手法の応用も試みられている³⁾。化学構造の工夫、腸溶性や徐放性などの剤形の工夫、坐剤や経皮吸収型製剤などの投与ルートの変更、ターゲティングなどである。また、難溶性薬物の溶解性は消化管からの吸収に大きく影響し、生物学的利用能を左右することが知られている⁷⁻¹¹⁾、水に難溶性の NSAID の溶出性を飛躍的に向上させることができれば、生物学的利用能の大幅な改善を期待することができ、その結果、投与量の低減化によって副作用の防止ないし軽減を期待することができると考えられる。

一般に難溶性薬物の溶出性向上の手段としては、大きく分けて薬物の表面積を増大させる方法と溶解度を増加させる方法が挙げられる。前者の方法としては、粉碎による結晶の微細化¹²⁾、溶媒和物の形成¹³⁾、結晶析出法¹⁴⁾、固体表面吸着¹⁵⁾などが挙げられる。一方、後者の方法は化学的手法と物理的手法の2つに大別される。化学的手法としては、塩酸塩や Na 塩などの塩の形成¹⁶⁾、プロドラッグ化¹⁷⁾、界面活性剤による可溶化¹⁸⁾などがよく知られている。物理的手法には、結晶多形の準安定形の利用¹⁹⁾、シクロデキストリンとの包接化合物の調製²⁰⁾、混合粉碎²¹⁾、晶析造粒法²²⁾および固体分散の手法²³⁾などが挙げられる。

固体分散体は、薬物を担体中に分散あるいは溶解したもので、両成分を溶融する溶融法と、溶液にした後、溶媒を除去する溶媒法によって調製される。分子レベルで担体中に分散した薬物は、高いエネルギー状態にあるため、固体分散体を水中に投入すると、担体が水溶性であれば、薬物は担体とともに溶解し、一時的に過飽和状態を示す。そして、溶解した薬物は時間の経過とともに析出して溶解度に近づくが担体の種類によっては過飽和濃度を長時間保持するものもある。このため難溶性薬物の溶出性の改善には極めて有用な方法である。

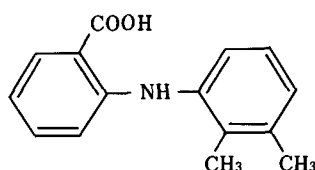
一方、薬物の溶出性改善の1手法として乾式の粉体/粉体混合法による粒子の表面改質法が検討

され始めている。乾式の粉体/粉体混合法は、湿式による方法と比べて溶媒を用いることなく、かつ簡便であるという利点がある。粒子径が大きく異なる2種類の粉体を乾式混合すると混合方法や粉体の種類によっては一方の粉体粒子に他方の粉体粒子が付着して ordered mixture と呼ばれる混合状態の得られることが Hersey²⁴⁾ によって報告されている。それは、異種粉体の混合状態を randomized mixture, ordered mixture, partially ordered mixture に分類しようとする試みである。Randomized mixture の状態は、異種粒子間の粒径差、密度差が小さく、たがいに付着、凝集が起こりにくいことが条件となる。Ordered mixture では、異種粒子間の粒径差は1/10以下であること、異種粒子間の付着凝集力が同種粒子間の付着凝集力より明らかに大きいことが必要である。さらに、小粒子の粒子径は臨界粒子径以下であることが望ましい。

また、小粒子の含量が ordered mixture の限界を超えて、大粒子の表面に付着することができない小粒子の凝集体が大粒子と randomized mixing の状態をとるのが partially ordered mixture である。ここでは、ordered mixture と partially ordered mixture の両者を合わせて ordered mixture と総称することとした。薬物の溶出性は付着した核粒子の表面の性質や溶出性に影響されたり、あるいは複合化される際に薬物の状態が変化し、溶出性が促進される。

この ordered mixture を薬物の溶出性改善に応用しようとする試みが Nyström, Westerberg²⁵⁾ や Ishizaka ら²⁶⁾ によって報告されている。Nyström, Westerberg は、難溶性薬物であるグリセオフルビンの小粒子を塩化ナトリウムの大粒子に付着させ ordered mixture とすることにより小粒子の凝集を防ぎ、有効表面積を増加させ、易溶化できると報告している。また、Ishizaka らは、高速気流中衝撃法により ordered mixture を調製し、薬物の放出速度を制御できることを示している。これらの研究は、最近始まったばかりであり、一連の系統的な検討はまだなされていない。

以上の見地から、本研究は MFA の溶出性改善を目的として、第Ⅰ部においては、湿式法の代表的手法である溶媒法を主に用いた固体分散による手法²⁷⁻²⁹⁾、および第Ⅱ部において、乾式法として粉体/粉体混合法による手法³⁰⁻³³⁾を用い、製剤手法の違いによる薬物の物理化学的性質の変化を検討し、溶出現象の定量的な把握を目的としたものである。



Mefenamic acid

第Ⅰ部 固体分散体の応用によるメフェナム酸の 溶出性の改善

固体分散体によって薬物の溶出性改善を最初に試みたのは、Sekiguti とObi⁷⁾によるものであり、スルファチアゾールの担体として尿素を用い、熔融法によって製した共融混合物は、結晶単独と比べて吸収性が改善されることを報告している。その後、難溶性薬物の溶出性の増大、生物学的利用能の改善を目的として多くの研究がなされており、Chiou, Riegelman²³⁾は固体分散体の調製方法、分類、研究方法などについて総説としてまとめている。固体分散体の調製に用いられる担体には糖類、酸類、各種高分子、界面活性剤、ホスファチジルコリン³⁴⁾、軽質無水ケイ酸³⁵⁾などがあり、それぞれの特性に合わせて固体分散体の調製方法も工夫されている³⁶⁾。

また、同じ担体を用いても、薬物によっては不溶性の複合体が作られることも報告されている。すなわち、フェノバルビタールとポリエチレングリコール³⁷⁾、ヒドロフルメチアジドとポリビニルピロリドン³⁸⁾、スルファメトキサゾールと糖類³⁹⁾などである。このように、固体分散体の調製時には、薬物および担体の組合せによって薬物の溶解パターンが異なり、その組合せ毎に検討する必要があると考えられる。第Ⅰ部においては、水溶性高分子のPVP、各種胆汁酸塩およびカゼインによる各種の固体分散体を調製し、MFAの溶出性改善について検討を行った。

第1章 ポリビニルピロリドンに分散させたメフェナム酸の溶出挙動

溶媒法による β -カロチンと水溶性高分子のポリビニルピロリドン (PVP) の固体分散体は、界面活性剤で乳化したように水によく分散することがTachibana, Nakamura⁴⁰⁾によって報告されて以来、固体分散体の担体としてPVPの有用性に関する報告は多い⁴¹⁾。また、PVPとの固体分散体を調製する際の溶媒の選択⁴²⁾、その除去速度⁴³⁾と温度⁴⁴⁾、および配合比⁴⁵⁾の違いにより薬物の結晶状態や溶出性が異なることが報告されている。

本章では、溶媒蒸発法により、PVPを用いてMFAの固体分散体を調製し、PVPの種類、配合比などの検討を行い、MFAの溶出性を改善することを目的とし、さらに家兎における消化管吸収の影響についても検討した。

第1節 物理化学的性質

Fig. I-1にMFA結晶原末、MFAとPVPとの各種配合比の固体分散体および物理混合物のX線回折パターンを示した。MFA結晶特有の回折ピークは配合比1：6以上で消失し、MFAの非晶質化が認められた。また、Fig. I-2に示すように熱量分析 (DSC) においてはMFAとPVPの配合比1：3ですでにMFA由来の吸熱ピークが消失していた。これよりPVPの配合比を1：6以上とすることによってMFAは完全に非晶質化することが示唆された。最近、El-Hinnawi とNajib⁴⁶⁾は、イブプロフェンとPVPの固体分散体での分子間相互作用をIRとNMRを用いて検討し、イブプロフェン分子中の-COOH基と高分子のピロリドンの塩基部との弱酸-弱塩基型相互

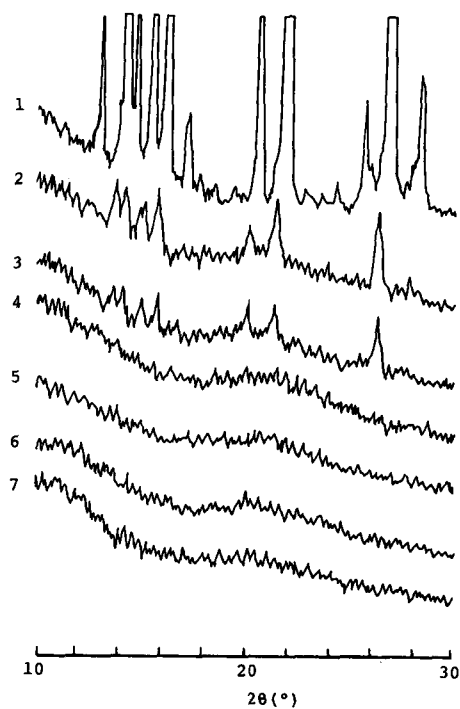


Fig. I -1. X Ray Diffraction Patterns of MFA-PVP Solid Dispersion Samples
1, intact MFA ; 2, 1 : 3 ; 3, 1 : 4 ; 4, 1 : 5 ; 5, 1 : 6 ; 6, 1 : 10 ; 7, intact PVP.

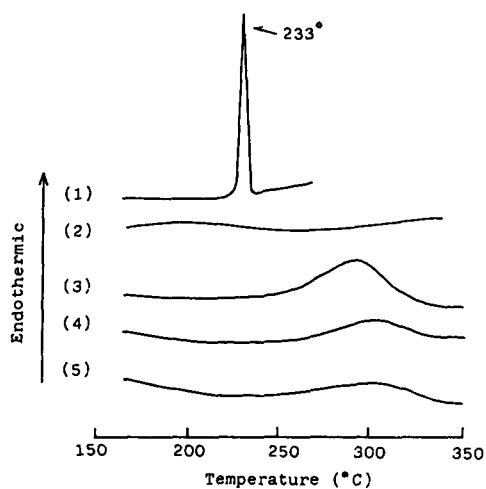


Fig. I -2. DSC Curves of MFA-PVP Systems at Scanning Speed of 10°/min
(1), intact MFA ; (2), intact PVP ; (3), MFA-PVP=1 : 3 ; (4), 1 : 5 ; (5), 1 : 6.

作用を報告している。メフェナム酸も分子内に $-\text{COOH}$ 基を有する弱酸性薬物であることから類似した分子間相互作用の存在が示唆される。

第2節 溶出挙動

Fig. I-3にPVPの分子量の違いによるMFAの溶出への影響について示した。MFA-PVP K-15およびK-30はK-90と比べ速い溶出速度を示した。平均分子量の大きいPVP K-90は、水に溶解した際に粘度が高く、水—固体分散体の界面近傍でのMFAの拡散を妨げていることが考えられる。また、PVP K-30はK-15やK-90と比べて薬物の結晶化を遅らせることが報告されており⁴⁷⁾、PVP K-30の有用性が示唆されている。

つぎに、Fig. I-4にPVP配合比の溶出速度への影響について示した。PVP K-30の配合比が大きくなると薬物の溶出速度は増大するが、1：6以上では溶出量および溶出速度はほぼ一定になりそれ以上の著しい増大は見られなかった。これは、1：6以上でMFAが完全に非晶質化しているためと考えられる。

物理混合物（1：10）では、MFA単独およびMFA-PVP（1：1）および（1：3）の固体分散体よりも溶出性はやや改善されている。

これは、PVPの存在により水（第2液）の表面張力が64.6dyn/cmから56.37dyn/cm（0.2% PVP溶液）と低下し、MFAが水に濡れ易くなったためと考えられる。

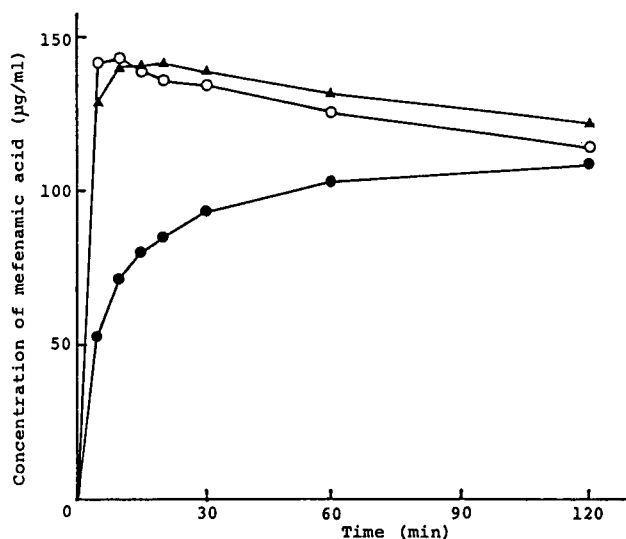


Fig. I-3. Dissolution Profiles of MFA from MFA-PVP Solid Dispersion (1 : 10)
Prepared with PVP of Different Molecular Weight
▲, K-15 ; ○, K-30 ; ●, K-90.

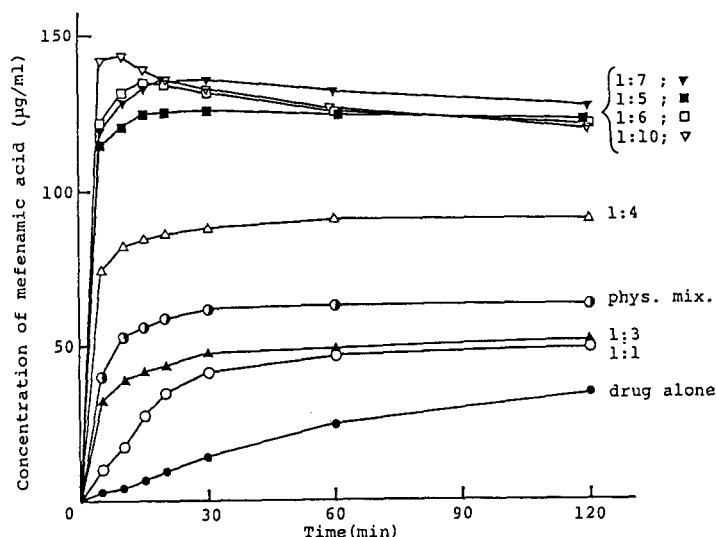


Fig. I-4. Dissolution Profiles of MFA from MFA-PVP Solid Dispersions of Different MFA-to-PVP Ratio

MFA : PVP K-30 in the solid dispersions, ●, drug alone ; ○, 1 : 1 ;
 ▲, 1 : 3 ; △, 1 : 4 ; ■, 1 : 5 ; □, 1 : 6 ; ▼, 1 : 7 ; ▽, 1 : 10 ;
 ○, 1 : 10 physical mixture.

第3節 家兎における消化管吸収

MFA-PVP K-30の配合比 1 : 6 の固体分散体と MFA 結晶原末の家兎における消化管からの吸収性について検討した。Fig. I-5に経口投与後の血漿中濃度の測定結果を示した。

MFA-PVP K-30固体分散体投与後には速やかに血中に吸収され、MFA 結晶原末単独投与よりも最大血漿中濃度 (Cmax) で約 9 倍、また、血漿中濃度一時間曲線下面積 (AUC) で約10倍の値を示し、有意な差が認められた。固体分散体とすることにより、MFA の溶出速度および過飽和溶解度は著しく増大し、その結果、MFA の生物学的利用能も大きく改善されることが示唆された。

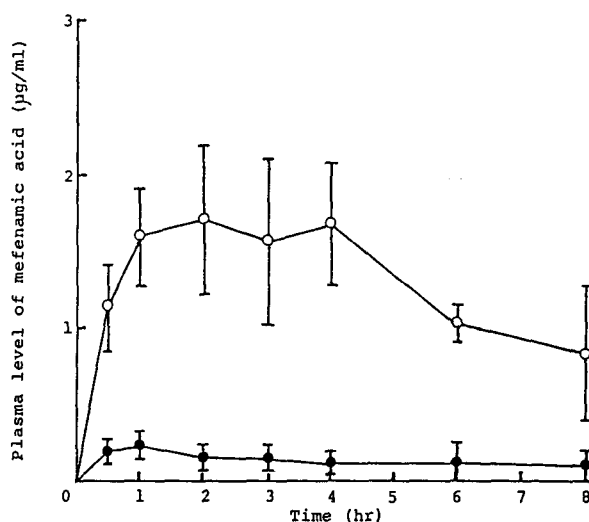


Fig. I-5. Plasma Levels of Mefenamic Acid following Oral Administration of the Solid Dispersion (○) and Mefenamic Acid Alone (●)
 Each point represents the mean \pm S. D. of six animals.

第4節 本章のまとめ

MFA と PVP による固体分散体の物理化学的性質、MFA の溶出性の改善および家兎における消化管からの吸収性について検討を行った結果、次のような知見を得た。

- (1) MFA と PVP K-30との配合比を 1 : 6 以上とすることにより MFA を非晶質とすることができた。
- (2) MFA の溶出は PVP の分子量によって異なり MFA-PVP K-15およびK-30はK-90と比べ速い溶出速度を示した。
- (3) 家兎を用いて MFA-PVP K-30の配合比 1 : 6 の固体分散体と MFA 結晶原末の経口投与後の吸収性について検討した結果、PVP K-30との固体分散体の投与によって、MFA は速やかに血中に吸収され、MFA 結晶原末単独投与よりも C_{max} で約 9 倍、AUC で約10倍の値を示し、有意な差が認められた。

MFA の溶出速度および過飽和溶解度が生物学的利用能に大きく影響していることが示唆された。

第5節 実験の部

1. 試料

薬物としてメフェナム酸 (MFA, ワーナーランバート株) を用い、水溶性高分子はポリビニルピロリドン (PVP) K-15, K-30, K-90 (平均分子量それぞれ約10,000, 約15,000, 約360,000) を用いた。その他の試薬は試薬特級品を使用した。

2. 試料の調製

(1) 物理混合物

MFA と各種担体を100-200メッシュ篩過し、一定の重量比でサンプル瓶に入れ、5分間転倒、振とうを繰り返して製した。以下、各試料中の配合比は、すべて重量比 (w/w) で示した。

(2) 固体分散体

固体分散体の調製は、溶媒蒸発法によって製した。すなわち、MFA と各種担体を一定の重量比で混和した試料を約60℃のエタノール中に加えて、攪拌、溶解した。口紙ろ過した後、ロータリーエバポレーターを用いて、65℃、減圧下でエタノールを除去し、真空乾燥器 (Yamato Vacuum Drying Oven DP-41) 中で室温にて24時間乾燥した。

3. X線回折測定

理学電機(株)製4032 A2粉末X線回折装置を使用して、Ni フィルター、Cu-K α 線により室温で測定した。

4. 熱量分析

試料の熱量分析を示差走査熱量計 (Perkin Elmer 社製, Model DSC-1B型装置) を使用して行った。

5. 溶出試験

溶出試験は、日局10溶出試験法第2法 (パドル法) により行った。すなわち、溶出試験液は、日局10崩壊試験法第2液 (日局第2液) 500ml を用い、液温 37 ± 1 ℃に保ち、パドルの回転数100rpmで行った。試料量は、MFA として30mg相当を用いた。一定時間ごとに、溶出液1.5ml を採取し、孔径 $0.22 \mu\text{m}$ のメンブランフィルターを用いてろ過し、溶出液とした。溶出液中のMFA の定量は、波長285nmにおける紫外吸収法により行った。

6. 家兎における消化管吸収

白色雄性家兎（体重2.5kg, 三協ラボサービス株）6羽を用い、一昼夜絶食後、MFA 原末および MFA-PVP 固体分散体を cross over 法により MFA として10mg/kgを経口投与し、一定時間毎に耳静脈から採血し、直ちに遠心分離して血漿を分取した。血漿 1 ml に5N NaOH 0.3ml を加え、30分間放置した。これに6N HCl 0.5ml とクロロホルム10ml を加え、10分間振とう、遠心分離後、クロロホルム層 6 ml を分取し、エバポレーターにて蒸発乾固した。これに内標として 2 μ g/ml のインドメタシンのメタノール溶液 1 ml を加え、溶解して試料とした。

MFA の血漿中濃度を HPLC 法により定量した。カラムは NUCLEOSIL 5C₁₈4mm ϕ \times 15cm, 移動相は、アセトニトリル：水 = 6 : 4 混液 (pH2.2) を用い、流速1.0ml/min とした。測定は、UV 検出器により波長285nm で行った。

第2章 各種胆汁酸塩に分散させたメフェナム酸の溶出挙動

胆汁酸は、生体内界面活性物質として一般に理解されている。脊椎動物の生体内で合成される胆汁酸塩の役目は二つあるとされ、一つは胆汁中に体内より分泌されてくるレシチンやコレステロールなどの難溶性物質の溶剤として、これらの代謝を助けることであり、他は摂取した脂質類を腸内で可溶化および分散させて、その消化吸収の仲立ちをすることである。消化管内の胆汁酸塩が難溶性薬物の溶出性に与える影響は薬物の吸収性にとって大きな意味を持つ。

胆汁酸の1つであるデオキシコール酸（DCA）は多くの有機化合物と包接化合物を作るので古くから有名である⁴⁸⁾。たとえば、コレイン酸は DCA と脂肪酸との包接化合物である。その他数例を挙げると、アルコール⁴⁹⁾、ケトン⁵⁰⁾、quadricyclane⁵¹⁾、フェナントレン⁵²⁾、カンファー⁵³⁾などと包接化合物を形成することが報告されている。

Bates ら⁵⁴⁾ は、レセルピンとデオキシコール酸の固体分散体の溶出速度とレセルピンの薬理活性の関係について検討し、結晶原末と比較してレセルピンの薬理活性が顕著に増大したことを報告している。谷古宇ら⁵⁵⁾ はフェニトインと胆汁酸塩の固体分散体について検討し、DCA のナトリウム塩（DCA-Na）を担体とした固体分散体（1 : 5）が著しい溶出速度の向上を示したことを報告している。また、胆汁酸は脂溶性の高いビタミンAと包接化合物を形成し、空気中での安定性の保持や水への溶解性および吸収性の改善に利用されている⁵⁶⁾。しかし、胆汁酸塩と難溶性薬物との固体分散体の溶出速度に関する報告はほとんど見あたらない。そこで本章では、胆汁酸塩を担体としてメフェナム酸の固体分散体を調製し、その物理化学的性質、溶出速度および過飽和濃度維持のために第3成分としての水溶性高分子の添加効果について検討を行った。

第1節 物理化学的性質

Fig. I-6に MFA 結晶原末および各種配合比の DCA-Na 中に分散させた MFA の粉末X線回折パターンを示した。MFA と DCA-Na の比が1 : 5以上では、MFA 結晶特有の回折ピークは完全に消失し、MFA の非晶質化が認められた。また、Fig. I-7に示すように DSC 測定により MFA-DCA-Na(1 : 5) の試料では、MFA の融解に伴う吸熱ピークが消失し、MFA の非晶質化が確認された。

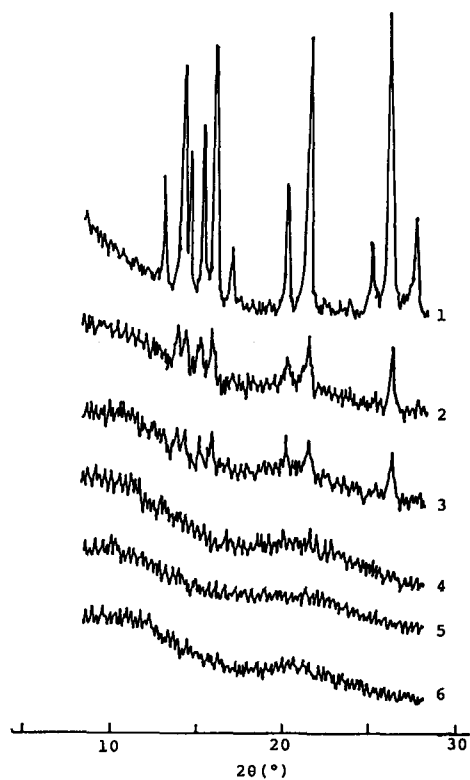
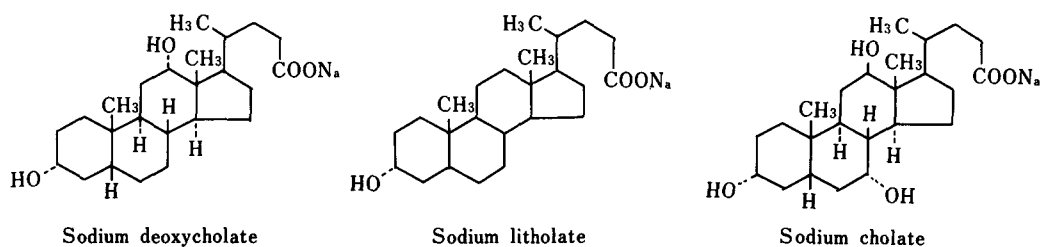


Fig. I -6. X-Ray Diffraction Patterns of MFA-DCA-Na Solid Dispersion Samples

1, intact MFA ; 2, 1 : 1 ; 3, 1 : 2 ; 4, 1 : 3 ; 5, 1 : 4 ; 6, intact DCA-Na.

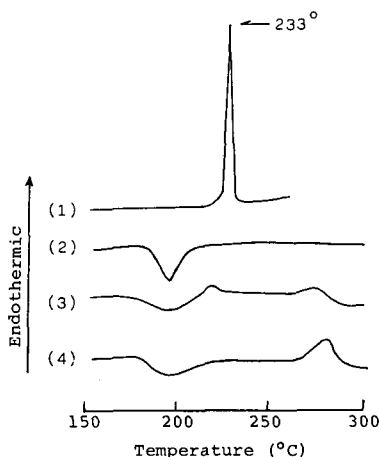


Fig. I -7. DSC Curves of MFA-DCA-Na Systems at Scanning Speed of 10°/min

(1), intact MFA ; (2), intact DCA-Na ; (3), MFA-DCA-Na=1 : 3 ; (4), 1 : 5.

第2節 溶出挙動

Fig. I -8に MFA と DCA-Na, リトコール酸ナトリウム (LCA-Na), コール酸ナトリウム (CA-Na) の配合比を 1 : 3 と 1 : 5 とし溶媒法により分散させた固体分散体の溶出挙動を示した。いずれも MFA の飽和溶解度 ($0.43 \times 10^2 \mu\text{g/ml}$) よりも高濃度で著しい溶出性の改善が見られた, 特に, MFA-DCA-Na (1: 5) の試料は MFA 結晶原末の30倍の過飽和濃度を示した。その後, 時間の経過とともに急激に溶出液中の濃度が低下し, 結晶の析出が観察された。これは, すでに報告されているように, MFA が過飽和に達した後, 徐々に安定な結晶状態に移行するためと考えられる⁵⁷⁾。また, DCA-Na との固体分散体は他の胆汁酸塩と比較して著しく溶出性に優れていたが, これは DCA-Na の水に対する親和性が他のものより優れているためと考えられる。第1章に示した MFA-PVP (1: 10) の固体分散体と比較して MFA-DCA-Na (1: 5) の固体分散体は約 6.5倍の過飽和濃度を示し, 著しい溶解度の増大が認められた。どちらの固体分散体も MFA が非晶質化しているにもかかわらず, 両者の溶出特性は大きく異なっている。これは, DCA-Na が著しい界面活性作用による可溶化効果を有していること, および固体分散体が溶媒中に溶出する際に拡散層およびバルク溶液での再結晶化を妨げることなどによると考えられる。

Fig. I -9に MFA に対する胆汁酸塩の可溶化効果を測定した結果を示した。胆汁酸塩の添加量の増加にしたがい, MFA の溶解度が増大し, 胆汁酸塩/MFA の重量比 3 ~ 5 の MFA の可溶化量は LCA-Na が最も大きく, 次いで DCA-Na, CA-Na の順であった。これらの結果は, 溶出試験の20分以後の値と対応しており, 結晶析出後の MFA の溶出性は胆汁酸塩の可溶化効果の影響を受けていると考えられる。

最近, Bakatselou ら⁵⁸⁾は難溶性薬物の胆汁酸塩による溶出速度増大の機構について報告している。それによると, 薬物によっては低濃度の胆汁酸塩の存在下では, 溶出速度の増大は濡れの改善によるものであり, また, 胆汁酸塩の濃度が cmc 以上であっても溶出速度の増大に対する溶解度増大の寄与は小さいと報告している。また, 検討した薬物のうち最も水に対する溶解度の低いものにおいて, 溶出速度に対する溶解度増大の寄与が大きいことを報告している。同様に, 著者ら⁵⁹⁾も

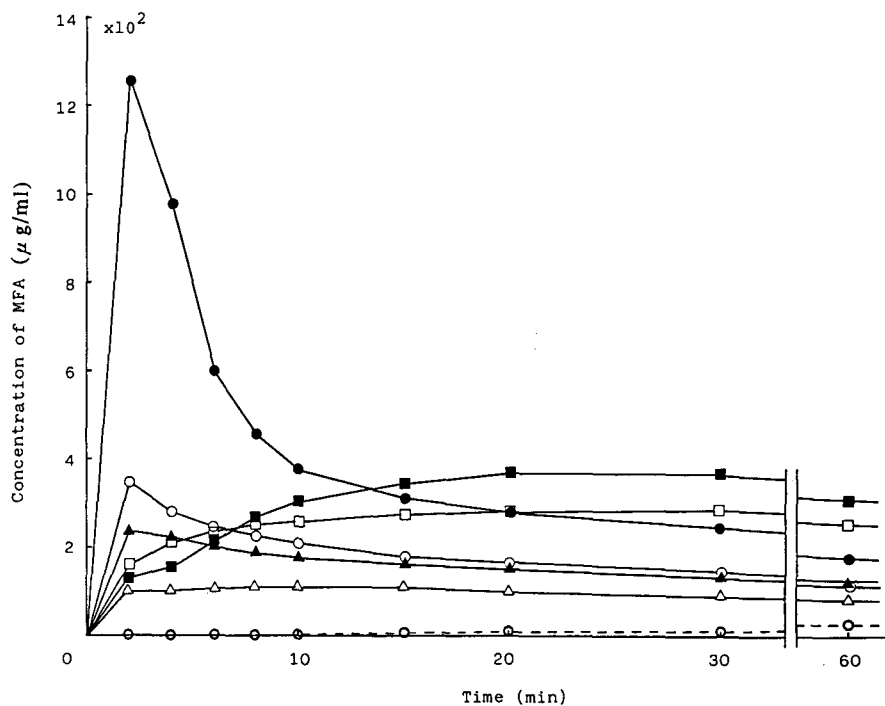


Fig. I -8. Dissolution Profiles of MFA-Bile Salt Solid Dispersion Samples in pH6.8 JPX Disintegration Medium No.2 at 37°C, 100 rpm.

●, MFA-DCA-Na (1 : 5) ; ■, MFA-LCA-Na (1 : 5) ; ▲MFA-CA-Na (1 : 5) ;
○, MFA-DCA-Na (1 : 3) ; □, MFA-LCA-Na (1 : 3) ; △MFA-CA-Na (1 : 3) ;
---○---, MFA alone.

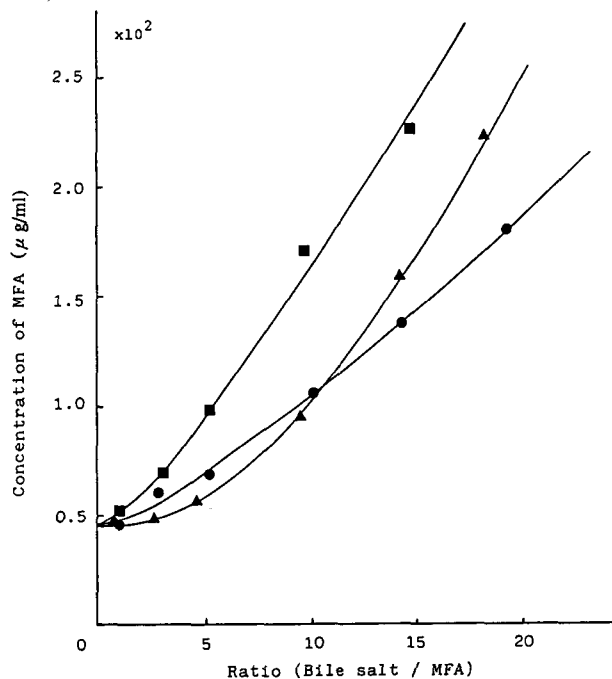


Fig. I -9. Effect of Bile Salts Concentration on the Solubilities of Mefenamic Acid in pH6.8 JPX Disintegration Medium No.2

●, DCA-Na ; ■, LCA-Na ; ▲CA-Na.

水に難溶性のフェニトインのPVPとDCA-Na混合担体による固体分散体の溶出性について検討した結果、溶出速度の増大にはフェニトインの濡れの改善ばかりでなく、非晶質化による溶解度の増大に対する寄与が大きいことを報告した。

このように、胆汁酸塩による溶出速度増大の理由は薬物個々の物性によって異なることが示唆され、メフェナム酸の溶出速度の増大も溶解度の増大と濡れの改善による要因が大きいものと考えられた。

溶出初期において、著しく高い過飽和濃度の得られたMFA-DCA-Na固体分散試料に対しDCA-Naの配合比の影響について検討し、結果をFig. I-10に示した。DCA-Naの配合比の増大に伴い、溶出性が増加し、配合比1:5において最大の過飽和濃度を示した。さらに、DCA-Naの配合量が増大すると1:6の試料にみられるように過飽和濃度の低下する傾向が認められた。これは、多量のDCA-Naが吸水によって凝集し、有効表面積が低下すること、凝集した粉体中でMFAの結晶化が進むこと、および粉末のみかけ比容積が大きいため、試料が浮き上がりやすく、攪拌効率が低下するなどの諸要因が考えられる。

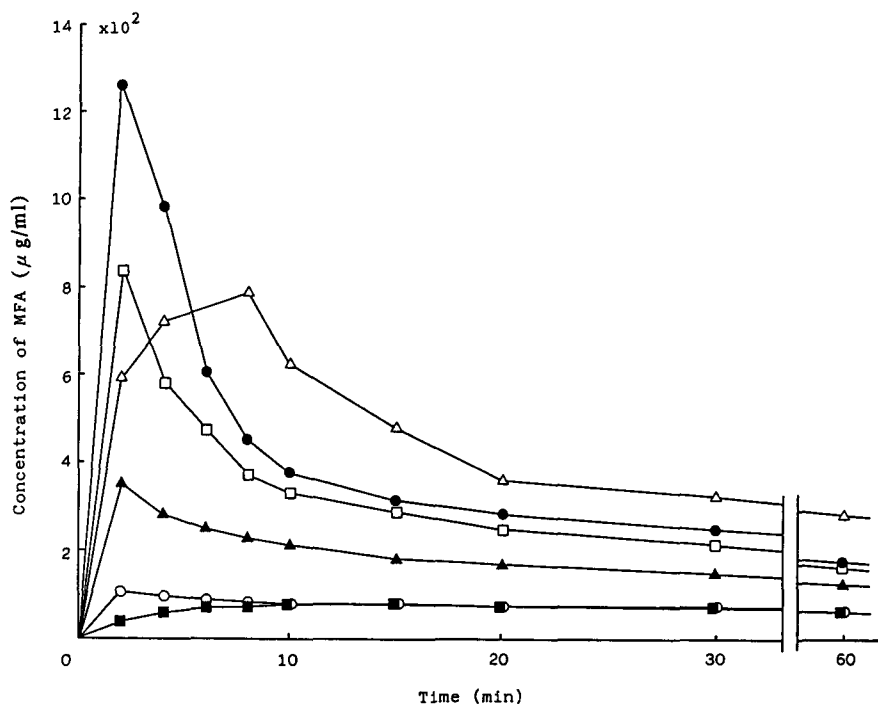


Fig. I-10. Dissolution Profiles of MFA-DCA-Na Solid Dispersion Samples in pH6.8 JPX Disintegration Medium No.2

○, 1:2; ▲, 1:3; □, 1:4; ●, 1:5; △, 1:6; ■, 1:5 physical mixture.

第3節 第3成分としての水溶性高分子添加による影響

DCA-Na 中に分散させた MFA は著しい過飽和現象が得られたが、急激な結晶化による溶解度の低下が観察された。この過飽和状態をより長く維持することが高い生物学的利用能を得る上で重要と考えられる。そこで、過飽和状態を安定に維持するために各種の水溶性高分子を第3成分として添加し、溶出試験を行った。Fig. I-11に MFA-DCA-Na(1:5) 固体分散試料に対し、10w/w% の水溶性高分子を転倒混合による物理的混合法により添加し、溶出試験を行った結果を示した。メチルセルロース (MC) -15、ヒドロキシプロピルセルロース (HPC) 3-6cps およびヒドロキシプロピルメチルセルロース (HPMC) はより効果的に MFA 結晶の析出を遅らせることができた。

同様に、予め MFA, DCA-Na および水溶性高分子を物理混合した後、溶媒法により固体分散体とした試料によって同様の実験を行った結果、物理的混合法の場合と著しい違いは見られなかった。HPC および MC はその重合度により粘度が異なるため、粘度の異なる3種の HPC および MC を物理的混合法により添加し、溶出試験を行った結果を Fig. I-12と I-13に示した。MC 添加の場合、いずれも溶出挙動に著しい差はみられなかった。また、HPC では粘度の低い HPC3-6cps を用いた場合、より高濃度に過飽和状態が維持された。第3成分の添加効果は、粉末試料内部への水の浸透性に対し、添加量が少ないと水の浸透性は比較的良いが、結晶の析出が起りやすくなる。一方、添加量が多いと水の浸透性が妨げられ、結晶析出は抑えられると考えられる。また、試料と水との界面近傍での粘性に対し、添加量が少なきときは粘性が低く、溶出性が増大す

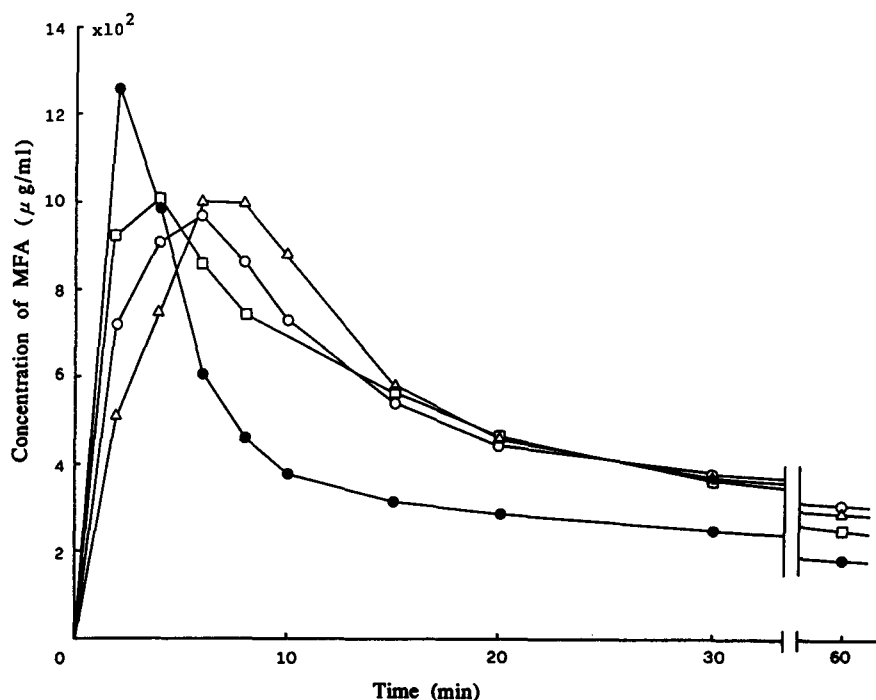


Fig. I-11. Effect of Various Water-Soluble Polymers on Dissolution Profiles of MFA-DCA-Na Solid Dispersion Samples in pH6.8 JPX Disintegration Medium No.2

●, MFA-DCA-Na(1:5) solid dispersion sample(reference) ;
○, MC ; △, HPC ; □, HPMC.

るが、析出も起こりやすくなり、添加量が多いと粘性の増加に伴い、溶出性は抑えられるが析出も抑えられると考えられる。このように、MC などの水溶性高分子の効果は結晶析出と溶出性に対して相反する作用を示すことが考えられ、適当な添加量を選択する必要がある。

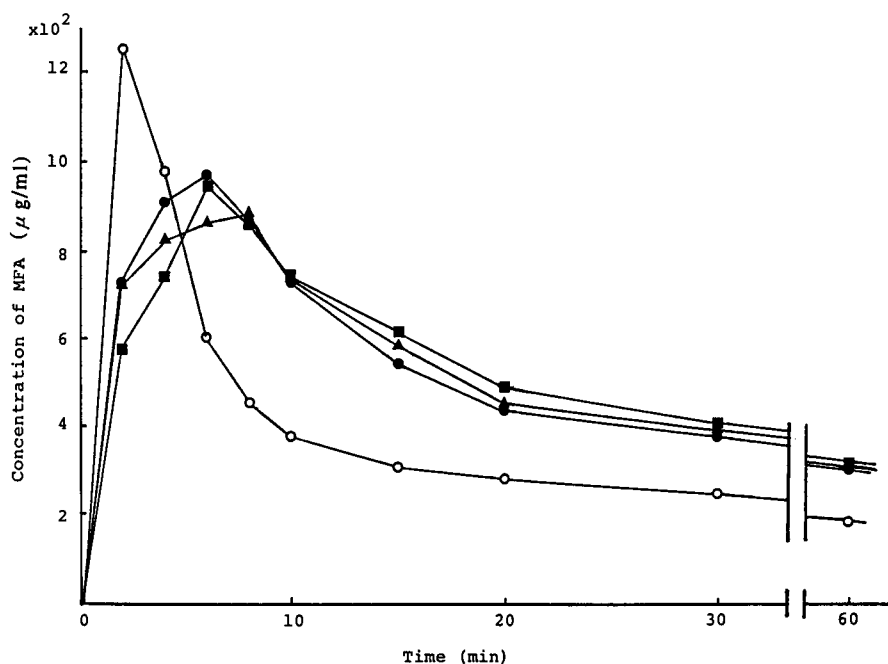


Fig. I -12. Dissolution Profiles of MFA from MFA-DCA-Na-MC (1 : 5 : 0.6) Solid Dispersion Samples

○, MFA-DCA-Na Solid dispersion ; ●, MC-15 ; ■, MC-100 ; ▲, MC-8000.

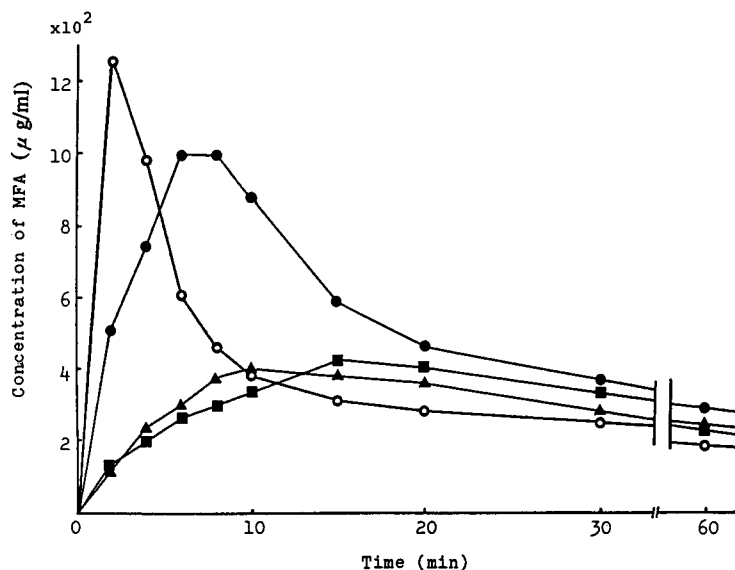


Fig. I -13. Dissolution Profiles of MFA from MFA-DCA-Na-HPC (1 : 5 : 0.6) Solid Dispersion Samples

○, MFA-DCA-Na Solid dispersion ; ●, HPC 3-6 cps ; ■, HPC 6-10 cps ; ▲, HPC 1000-4000 cps.

Table I -1. Experimental Design for Two Factors

Trial	Experimental Unit		Physical Unit	
	X1	X2	X1=DCA-Na/MFA	X2=MC/MFA
1	1	1	6.4	1.71
2	1	-1	6.4	0.29
3	-1	1	3.6	1.71
4	-1	-1	3.6	1.00
5	2	0	7.0	1.00
6	-2	0	3.0	1.00
7	0	2	5.0	2.00
8	0	-2	5.0	0.00
9	0	0	5.0	1.00

Table I -2. Regression Equation for Each Dissolution Parameter Determined by Multiple Regression Analysis

	$Y = b_0 + b_1X_1 + b_2X_2 + b_3X_1^2 + b_4X_2^2 + b_5X_1X_2$						r^a
	b_0	b_1	b_2	b_3	b_4	b_5	
C_{max} (mg/ml)	0.701	0.271	...	0.206	0.0521	...	0.894
AUDC (min · mg/ml)	29.3	9.16	3.95	...	-3.74	...	0.970
$t_{16\%}$ (min)	0.00199	0.0352	...	0.0962	0.0421	0.109	0.901
$t_{50\%}$ (min)	0.0205	0.253	0.141	0.223	0.845
$t_{84\%}$ (min)	0.210	0.642	0.482	0.383	0.735

a) Multiple correlation coefficient.

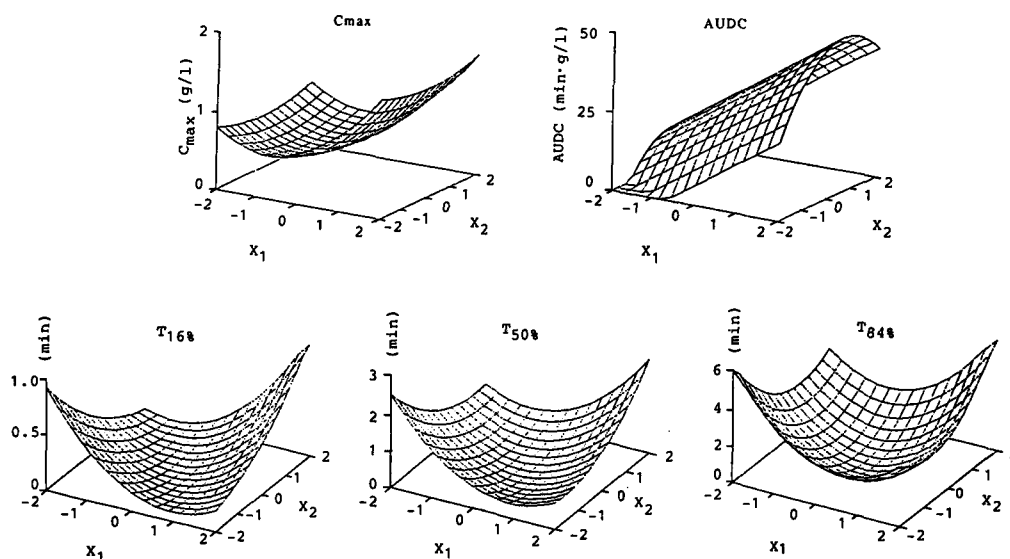
Fig. I -14. Three-dimensional Plots of C_{max} , AUDC, $t_{16\%}$, $t_{50\%}$, and $t_{84\%}$ as a Function of X_1 and X_2

Table I -3. Predicted and Experimental Levels of Responses for Optimum MFA/DCA-Na/MC-15 Ratio
($X_1=0.70, X_2=-0.90$; MFA/DCA-Na/MC-15=1/6/0.364)

	Predicted	Experimental
C_{max} (mg/ml)	1.03	1.31
AUDC (min · mg/ml)	27.3	32.5
$T_{16\%}$ (min)	0.0594	0.0696
$T_{50\%}$ (min)	0.118	0.266
$T_{84\%}$ (min)	0.871	1.02

第4節 最適配合比の推定

溶出性および安定性に優れた MFA の固体分散体を得る目的で定量的な最適化法を導入し、MFA, DCA-Na, MC の3成分の最適な配合比の決定を試みた。

MFA に対する DCA-Na の重量比を X_1 および MFA に対する第3成分としての水溶性高分子の重量比を X_2 とした2要因からなる中心複合実験計画法⁶⁰⁾によりモデル処方調製した。Table I -1 に各要因の水準 ($-2 \sim 2$) と変換した実験条件を示した。これらの配合比により調製した固体分散試料について各種の溶出特性を測定し、これを (I -1) で示す要因 X_1, X_2 からなる二元二次多項回帰式により予測した。

$$Y = b_0 + b_1X_1 + b_2X_2 + b_3X_1^2 + b_4X_2^2 + b_5X_1X_2 \quad (I -1)$$

その結果、得られた最適回帰式を Table I -2 に示した。最大溶出量 (C_{max}) と溶出速度曲線下面積 (AUDC) および16%溶出時間 ($t_{16\%}$) は比較的精度の良い予測が可能であったが、50%溶出時間 ($t_{50\%}$) および84%溶出時間 ($t_{84\%}$) の予測精度はやや低かった。これはいずれの試料もパドル法による溶出試験では溶出が速やかで、各試料間の差を正確にとらえることができなかったためと考えられる。

次に、回帰式の特徴を具体的に知るために、各特性値の応答曲面を3次元的に表した図を作成し、Fig. I -14 に示した。AUDC, C_{max} とともに X_1 すなわち DCA-Na の配合比が増加すると大きくなる傾向を示している。

AUDC についてみると、 X_2 すなわち MC の配合比は0.5~2.0付近に最適値が存在することを示唆している。式の予測精度は、AUDC, C_{max} に比較してやや劣るが、 $t_{16\%}$, $t_{50\%}$, $t_{84\%}$ はいずれも中心付近に最適解が認められた。これらの5つの溶出パラメータを指標として、高山ら⁶¹⁾の報告に準じて最適配合比を求めた。その結果、 $X_1=0.7$, $X_2=-0.9$ に対応する点、すなわち、MFA-DCA-Na-MC (1: 6: 0.36) の配合比が採択された。その予測値とこの配合比で調製した試料について溶出試験を行った結果を Table I -3 に示した。 $t_{50\%}$ の実測値は予測値に比較してかなり高い値を示したが、その他の実測値は予測値とおおむね一致しており、最適配合比の定量的な推定ができたと考えられる。

第5節 本章のまとめ

MFA と3種の胆汁酸塩による固体分散体の物理化学的性質、溶出挙動および過飽和濃度維持のために水溶性高分子の添加効果について検討を行った結果、次のような知見を得た。

- (1) 3種の胆汁酸塩のうち、DCA-Na が最も溶出性に優れていた。これは胆汁酸の分子構造、と

くに水酸基の位置、有無との関連性が示唆された。

- (2) MFA を非晶質化するためには MFA と DCA-Na の配合比を 1 : 5 以上にする必要があるとあり、その最大溶出量は 1.27mg/ml を示し、MFA 結晶原末の約 30 倍の濃度に達した。これは、DCA-Na 中に MFA が非晶質化した状態で存在しているためと考えられた。
- (3) 過飽和濃度を維持させるために第 3 成分として水溶性高分子を添加した結果、MC および HPC の配合が優れていた。
- (4) 最適化法の導入による MFA : DCA-Na : MC の最適配合比は 1 : 6 : 0.36 であり、溶出パラメータを指標とした実測値と予測値はおおむね一致し、最適配合比の定量的な把握ができた。

第 6 節 実験の部

1. 試料

胆汁酸塩としてリトコール酸ナトリウム、デオキシコール酸ナトリウムおよびコール酸ナトリウム（関東化学(株)製）を用いた。

2. 試料の調製

(1) 物理混合物

第 1 章第 5 節 2.(1) と同様の方法で調製した。

(2) 固体分散体

第 1 章第 5 節 2.(2) と同様の方法で調製した。また、第 3 成分としての水溶性高分子の添加方法は、MFA と胆汁酸塩をエタノールに溶解させた後、これに添加、懸濁させ、固体分散試料と同様に処理する方法と、100~200 メッシュに分級した固体分散試料と 100~200 メッシュに分級した水溶性高分子と一定の重量比でサンプル瓶に入れ、5 分間転倒、振とうを繰り返す物理混合の 2 種類の方法について検討した。

3. 溶出試験

溶出試験は、日局 10 溶出試験法第 2 法（パドル法）により、MFA として溶解度の 50 倍以上投入する non-sink 条件下で行い、Cmax と AUC を求めた。また、液底体法により MFA として溶解度の 1/3 以下の量を投入するみかけの sink 条件下で行い、Wagner の溶出モデルにしたがって解析し、 $t_{16\%}$ 、 $t_{50\%}$ 、 $t_{84\%}$ を求めた。溶出試験液は、日局 10 崩壊試験法第 2 液（日局第 2 液）500ml を用い、液温 37 ± 1 °C に保ち、パドルの回転数は 100rpm（パドル法）および 600rpm（液底体法）で行った。サンプリング方法および溶出液中の MFA の定量は、第 1 章第 5 節 5. と同様の方法で行った。

4. X 線回折測定

第 1 章第 5 節 3. と同様の方法で行った。

5. 熱量分析

第 1 章第 5 節 4. と同様の方法で行った。

第3章 カゼインに分散させたメフェナム酸の溶出挙動

カゼインは工業的規模で乳汁から比較的容易に分離され、すでに食品工業界では食品の原料、添加物、新しい食品開発の素材として広く利用されている。また、食品添加物公定書に記載され、安全性にも優れた天然高分子である。牛乳中では個々のカゼインが平均直径約1500 Åの巨大なコロイド粒子として懸濁し、カゼインミセルを形成している。このミセル構造は、栄養素を効率よく濃縮して生体に供給する上で合理的であり、栄養供給において、最も理想的な形がカゼインミセル構造のなかに集約されていると言われている⁶²⁾。渡辺ら⁶³⁾はカゼインがフェニトインの溶出性改善に寄与することを報告し、カゼインの製剤素材としての有用性が示唆されている。

本章では、カゼインを用いて、MFAの固体分散体を調製し、その溶出挙動を改善することを目的とし、また、過飽和状態のMFAの溶出挙動におよぼすカゼインの影響についても実験を行い、製剤素材としての有用性について検討した。

第1節、物理化学的性質

Fig. I-15、溶媒法および凍結乾燥法により製したMFA-カゼイン（1：10）の固体分散体の粉末X線回折パターンを示したものである。凍結乾燥法による固体分散体は、MFA結晶に見られた回折ピークが完全に消失し、MFAがカゼイン中に非晶質化した状態で分散していることが示唆された。一方、溶媒法による固体分散体は、MFA結晶のピークが残存し、結晶化度は低くなっているものの完全に非晶質化していないことがわかった。

Fig. I-16には、凍結乾燥法によりMFAとカゼインを種々の重量比で調製した固体分散体の粉末X線回折パターンを示した。MFA結晶の回折ピークは配合比1：3以上の固体分散体で完全に消失した。また、Fig. I-17に示すように、DSC測定において、凍結乾燥法によるMFA-カゼイン（1：3）固体分散体では、230℃付近のMFAの融解に伴う吸熱ピークが消失し、MFAの非晶質化が確認された。これらの結果から、MFAをカゼイン中に非晶質化した状態で分散するには、凍結乾燥法でMFAとカゼインの配合比1：3以上とするべきであることが示唆され、溶媒法よりも比較的少ない配合比で非晶質化することがわかった。

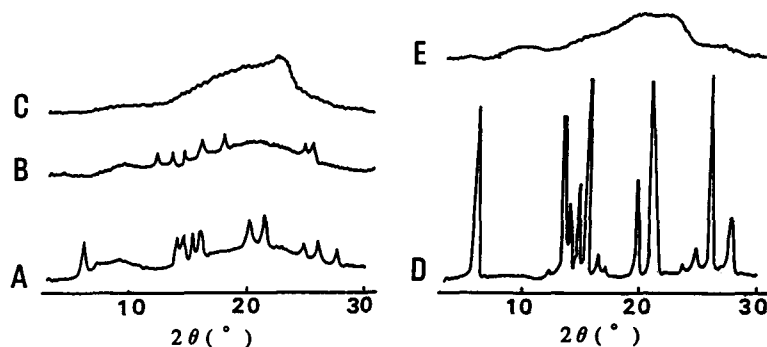


Fig. I-15. Powder X-Ray Diffraction Patterns of MFA-Casein (1 : 10) Solid Dispersion
A, physical mixture ; B, solid dispersion (solvent evaporation method) ; C, solid dispersion (freeze-drying method) ; D, MFA alone ; E, casein alone.

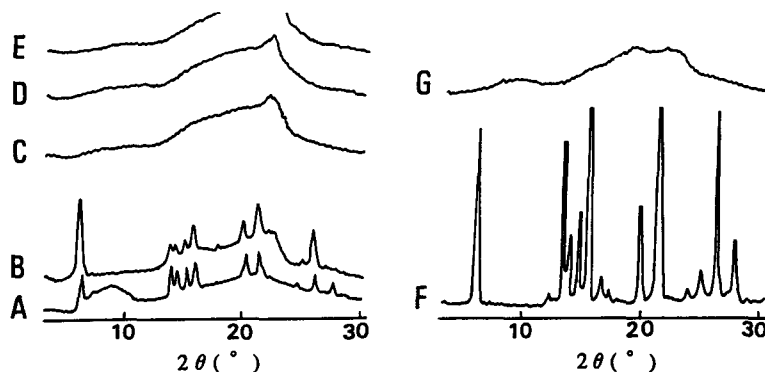


Fig. I -16. Powder X-Ray Diffraction Patterns of MFA-Casein Solid Dispersion Prepared at Various Mixing Ratios of MFA to Casein by Freeze-drying Method
A, 1 : 10 physical mixture ; B, 1 : 1 solid dispersion ; C, 1 : 3 solid dispersion ; D, 1 : 5 solid dispersion ; E, 1 : 10 solid dispersion ; F, freeze-dried MFA alone ; G, freeze-dried casein alone.

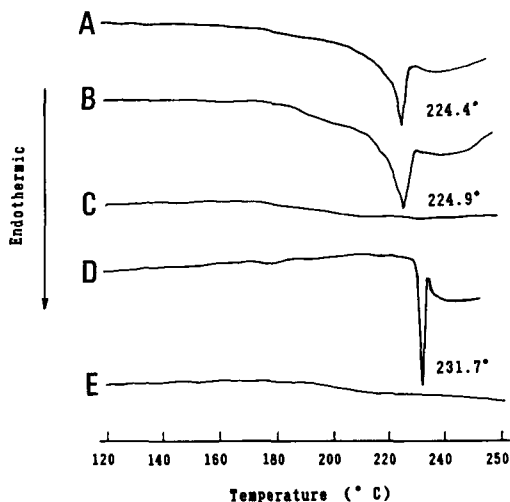


Fig. I -17. DSC Curves of MFA-Casein(1 : 3) Solid Dispersion

- A, physical mixture ;
- B, solid dispersion (solvent evaporation method) ;
- C, solid dispersion (freeze-drying method) ;
- D, MFA alone ; E, casein alone.

第2節 溶出挙動

Fig. I -18は、溶媒蒸発法によって、MFA とカゼインの配合比が1 : 1, 1 : 3, 1 : 5, 1 : 10になるように調製した固体分散体の溶出挙動である。固体分散体の溶出挙動の改善は、MFA とカゼインの配合比に依存し、カゼインの配合比が大きい固体分散体ほど溶出量の増大が見られ、配合比 1 : 10で調製した固体分散体の最大溶出量は、115 μ g/mlであり、MFA 原末の約2.7倍、PVP²⁷⁾ を担体とした場合の約2/3であった。また、同比率の物理的混合物は、結晶原末とほぼ同じ溶出挙動を示した。カゼインミセルは、カゼインの他に、カルシウム、マグネシウム、ナトリウム、カリウム、有機リン、無機リンおよびクエン酸などから構成され、各構成成分間で相互作用し合っ

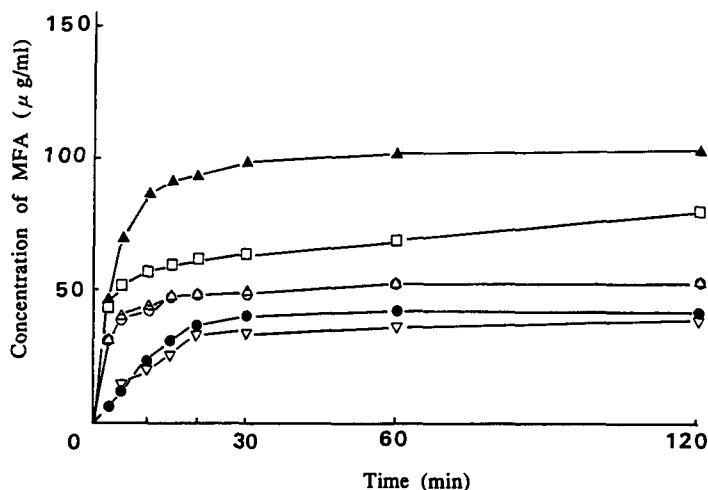


Fig. I-18. Dissolution Profiles of MFA from MFA-Casein Solid Dispersion Prepared at Various Mixing Ratios of MFA to Casein by Solvent Evaporation Method in JP 2nd Disintegration Test Fluid

●, MFA alone ; ○, 1 : 1 ; △, 1 : 3 ; □, 1 : 5 ; ▲, 1 : 10 ; ▽, 1 : 10 physical mixture.

てミセルを形成していると考えられている⁶²⁾。このため、カゼイン単独ではカゼインミセルを形成しにくく、可溶化作用を示さなかったものと考えられる。

Fig. I-19は、凍結乾燥法によって、MFAとカゼインの配合比が1 : 1, 1 : 3, 1 : 5, 1 : 10になるように調製した固体分散体の溶出挙動である。カゼインの配合比が大きい固体分散体ほど初期の立ち上がりが速く、みかけの溶出速度の増大がみられた。比率1 : 10では、溶出初期の段階で溶出液の濃度が最大溶出量に達し、PVPの場合とほぼ同等の値であった。その後、徐々に安

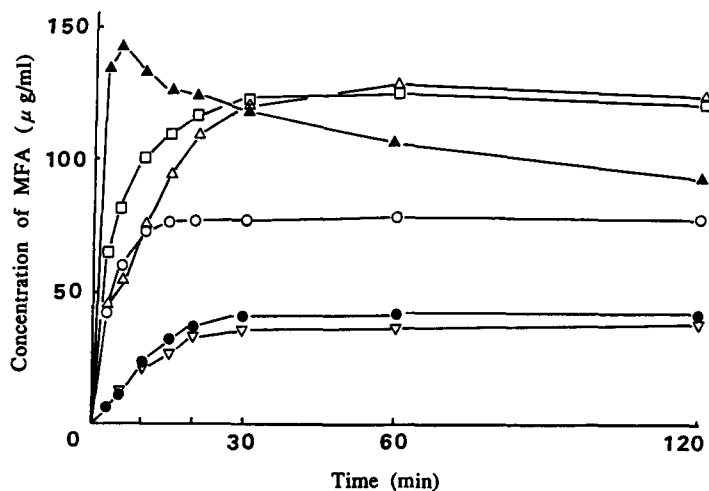


Fig. I-19. Dissolution Profiles of MFA from MFA-Casein Solid Dispersion Prepared at Various Mixing Ratios of MFA to Casein by Freeze-drying Method in JP 2nd Disintegration Test Fluid

●, freeze-dried MFA alone ; ○, 1 : 1 ; △, 1 : 3 ; □, 1 : 5 ; ▲, 1 : 10 ; ▽, 1 : 10 physical mixture.

定な結晶状態に移行し、濃度の低下が観察された。同様の低下傾向は、PVP, DCA-Na でも観察された。これらは、微細化による表面積の増大や非晶質化による溶解度の増大によって、薬物が短時間に多量に溶出したためと考えられている⁵⁷⁾。また、この飽和状態の持続は、担体として用いた高分子の薬物に対する結晶析出抑制の度合により影響されることが報告されている⁶⁴⁾。

凍結乾燥法により製した固体分散体はX線回折パターンおよびDSCの結果からも明らかなように、溶媒法に比べ、MFAの非晶質化による溶解度の増大および粒子の微細化が著しいため、優れた溶出挙動を示したと考えられる。

第3節 結晶析出抑制

一般に、過飽和溶液から結晶が析出する過程は、結晶核の形成速度と結晶成長速度の両者により支配されていることが知られている⁶⁵⁾。高分子が核形成を阻害する場合、高分子と薬物の一時的な分子化合物の形成^{19, 64)}などが核形成速度に影響し、また、高分子が薬物の結晶成長を阻害する場合、一次粒子が互いに衝突して二次粒子を形成する過程や発生した核の表面に周囲から分子が拡散して核が次第に成長する過程で、高分子が粒子表面に吸着し成長を阻害する機構⁶⁶⁾が考えられる。

Fig. I-20は、過飽和状態からのMFAの結晶析出挙動を示したものである。カゼインを添加しない溶液中では、瞬時にMFAの結晶化が起こり、カゼインを $10^{-3}\%$ 濃度添加した溶液では、2時間経過してもMFAの析出はみられず、初期濃度とほとんど変化がなかった。

次に、カゼイン添加による試験液の物性の変化、MFAの溶解度の増大、MFA-カゼインの相互作用による複合体形成の有無について検討を行った。その結果、カゼインの添加によって試験液のpHおよび粘度は変化しなかった。また、Fig. I-21に示すように、カゼイン液中でのMFAの溶出挙動は、日局第2液中での溶出挙動とほとんど変わらなかったことから、カゼインによるMFAの溶解度の増大は生じないことが示唆された。さらに、カゼインとMFAとの相互作用を透析膜を用いて調べたが、donorとacceptorのMFAの濃度比は、donor側にカゼインが添加されているときもおよそ1であり、複合体の形成はみられなかった。以上のことから、MFAの過飽和の持続は、カゼイン自身によるMFA結晶析出抑制効果によることが示唆された。

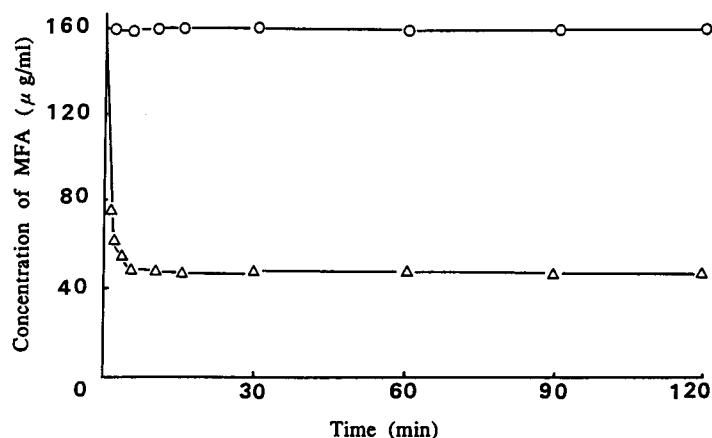


Fig. I-20. Recrystallization Profiles of MFA in JP 2nd Fluid with or without $10^{-3}\%$ Casein

○, with casein ; △, without casein

Two ml of MFA in 0.1N NaOH (20mg/ml) were added to 250ml of test fluid.

Fig. I-22で示すように、種晶として MFA 原末50mgを添加した場合、カゼインを添加した溶液中のMFAの結晶析出挙動はほとんど変化しなかった。Fig. I-23には、MFA 高濃度溶液添加2時間後の顕微鏡写真を示した。カゼインを添加しない溶液中では、MFA 結晶の凝集がみられたが、カゼインを $10^{-3}\%$ 濃度添加した溶液では MFA 結晶の凝集は見られなかった。これらのことは、カゼインが MFA の核形成よりも、MFA の凝集を妨げ、結晶成長過程を抑制していることを示唆している。

溶液からの結晶の析出速度 (R) は、一般に、次式で表されることが知られている⁶⁷⁾。

$$R = k(C - C_{eq})^n \quad (I-2)$$

ここで、k, n は定数、C および C_{eq} はそれぞれ時間 t および平衡における溶質の濃度である。

(I-2) 式の両辺の対数をとると (I-3) 式になる。

$$\log R = \log k + n \log (C - C_{eq}) \quad (I-3)$$

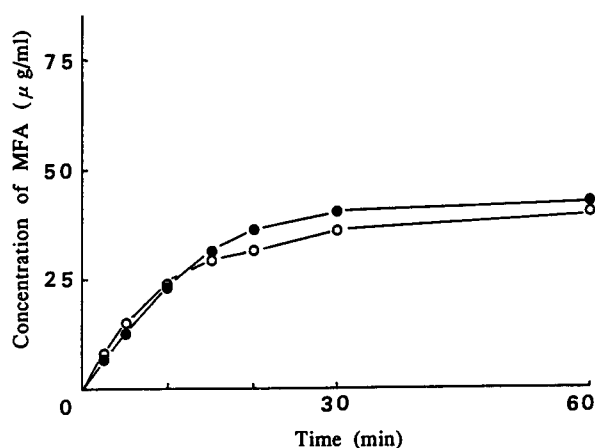


Fig. I-21. Dissolution Profiles of MFA in JP 2nd Fluid with or without $10^{-3}\%$ casein
○, with casein ; ●, without casein.

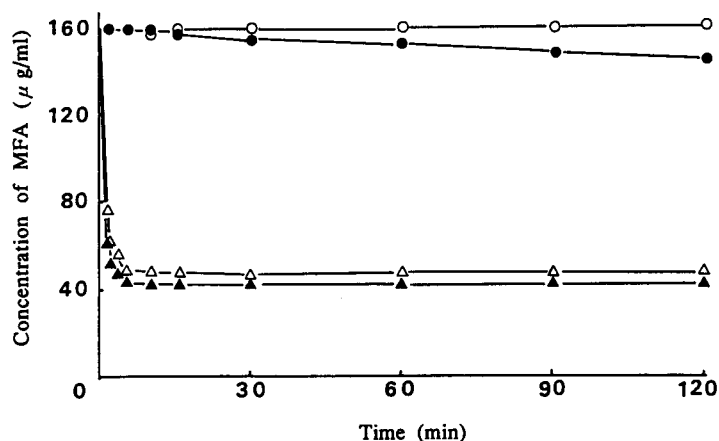


Fig. I-22. Effect of Addition of Seed Crystals on Recrystallization Profiles of MFA in JP 2nd Fluid with or without $10^{-3}\%$ Casein

0 mg : ○, with casein ; △, without casein

50 mg : ●, with casein ; ▲, without casein

Two ml of MFA in 0.1N NaOH (20mg/ml) were added to 250ml of test fluid.

Fig. I-24は、(I-3)式にしたがって $\log R$ を $\log(C-C_{eq})$ に対してプロットした結果を示したものである。 R の値は、MFAの添加量からの各時間毎の測定値を差し引き、単位時間当りの析出量 (mg/min) として換算し、計算により求めた。カゼインを添加しない溶液中では、MFAの濃度変化は一時速度式に従い、 $\log R = 0.40 + 1.01 \log(C-C_{eq})$ の直線式が得られた。この結果、 n の値はほぼ1となり、過飽和状態からの結晶の析出速度は拡散律速であることが示唆された。しかし、カゼインを $10^{-3}\%$ 濃度添加した溶液では、 n の値は1にあてはまらず、見かけ上、非拡散律速の機構によることが示唆された。これは、Hasegawaら⁶⁸⁾が報告しているカルボキシメチルエチルセル

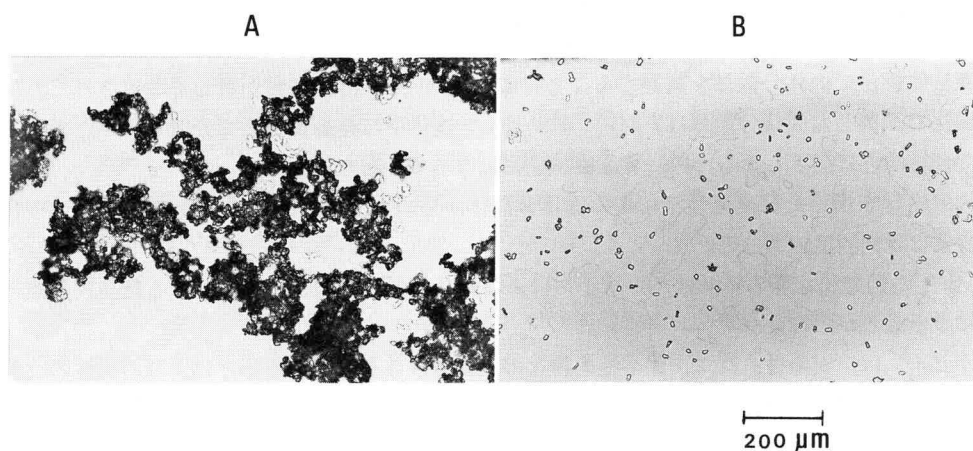


Fig. I-23. Microscopic Observations of Recrystallized MFA in JP 2nd Fluid with or without $10^{-3}\%$ Casein after 2h from the Addition of MFA Solution
A, without casein ; B, with casein.

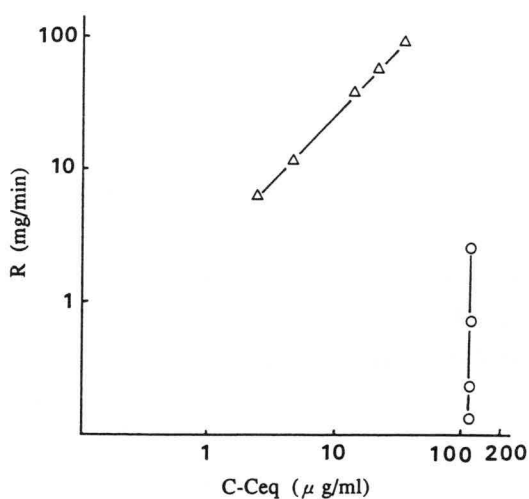


Fig. I-24. Plots of $\log R$ against $\log(C-C_{eq})$ for the Crystallization of MFA in JP 2nd Fluid with or without $10^{-3}\%$ Casein
 \circ , with casein ; \triangle , without casein.

ロース（CMEC）によるニフェジピンの結晶析出を抑制する場合と同様の現象であった。また、結晶析出を抑制する要因の1つとして、CMECが結晶表面に吸着することにより、表面のkink⁶⁹⁾が不足することを挙げている。したがって、カゼインによるMFAの結晶析出抑制効果は、カゼインがMFAの結晶表面に吸着することにより、MFAの凝集を妨げ、結晶成長を抑制しているためと考えられた。

第4節 本章のまとめ

MFAとカゼインによる固体分散体の物理化学的性質、溶出挙動および結晶析出抑制効果について検討を行った結果、次のような知見を得た。

- (1) 凍結乾燥法で固体分散体を調製することにより、MFAの溶出挙動が著しく改善された。凍結乾燥法で調製した固体分散体は、MFAがカゼイン担体中に非晶質状態で分散していたが、溶媒法では結晶性は低下したものの、非晶質状態にはならなかった。
- (2) カゼインを用いた凍結乾燥法による固体分散体からのMFAの溶出性改善の効果は、PVPの場合とほぼ同程度であった。
- (3) MFAの過飽和状態の維持は、カゼインによる結晶核形成阻害よりも、むしろ結晶成長阻害効果によることが示唆された。

カゼインは、安全性も高く、難溶性薬物との固体分散体を調製することにより溶出性の改善に応用できると考えられ、製剤素材として有用であると考えられた。

第5節 実験の部

1. 試料

カゼインはメルク製（Hammersten）を用いた。

2. 試料の調製

(1) 物理的混合物

MFAとカゼインを一定の重量比でサンプル瓶に入れ、5分間転倒、振とうを繰り返して製した。各試料中の配合比は、すべて重量比（w/w）で示した。

(2) 固体分散体

固体分散体の調製は、溶媒法および凍結乾燥法で製した。

(i) 溶媒法

MFAとカゼインを一定の重量比で混和した試料を2%アンモニア水中に加えて、攪拌、溶解した。口紙ろ過した後、ロータリーエバポレーターを用いて、60℃、減圧下でアンモニア水を除去し、真空乾燥器（Yamato Vacuum Drying Oven DP-41）中で室温にて24時間乾燥した。

(ii) 凍結乾燥法

MFAとカゼインを、一定の重量比で混和し、2%アンモニア水中に加えて、攪拌、溶解した。口紙ろ過した後、凍結乾燥器（東京理化製、FD-81型）を用いて常法により製した。凍結乾燥は室温で、24時間行った。

3. X線回折測定

第1章第5節3.と同様の方法で行った。

4. 熱量分析

第1章第5節4.と同様の方法で行った。

5. 溶出試験

溶出試験は、ビーカー中に過剰量の薬物分散させて行うビーカー法により行った。すなわち、溶出試験液は、日局11崩壊試験法第2液（日局第2液）50mlを用い、液温 37 ± 1 ℃に保ち、スターラーの回転数500rpmで行った。試料量は、MFAとして30mg相当を用いた。一定時間ごとに、溶出液1.5mlを採取し、0.05M CaCl₂液1.5mlを加えて攪拌後、2,000rpmで5分間遠心分離し、カゼインをCa塩として沈澱させた。上清を、孔径0.45 μ mのメンブランフィルターを用いてろ過し、溶出液とした。溶出液中のMFAの定量は、波長285nmにおける紫外外部吸収法により行った。

6. カゼインの結晶析出抑制効果

試験方法は、日局11溶出試験法パドル法を準用して行った。10⁻³%のカゼインを日局第2液250mlに溶解した後、 37 ± 1 ℃に保ち、MFAの高濃度溶液（20mg/ml 0.1N NaOH）2mlを添加し、溶出試験と同様の操作を行い、経時的に吸光度を測定し、MFAの溶解量を求めた。パドルの回転数は、100rpmで行った。

7. 膜透過試験

透析膜（スペクトラ/ポア2，Spectrum社製）は、蒸留水でよく洗浄した後、一昼夜日局第2液に浸しておいた。平衡透析装置はアクリル製のセル（アベ科学社製）を用いた。

Donor側セルにはMFA 30 μ g/ml濃度の日局第2液溶液あるいは10⁻³%カゼイン溶液を2ml入れ、液温 37 ± 1 ℃に保ちながら振とうし、経時的にacceptor側のMFA濃度を測定した。

第Ⅱ部 表面改質によるメフェナム酸の溶出性の改善

第Ⅰ部では、難溶性薬物 MFA の溶出性改善を目的として、水溶性高分子²⁷⁾、胆汁酸塩²⁸⁾、カゼイン²⁹⁾などを担体とした固体分散体を湿式の溶媒法、凍結乾燥法により調製し、主にその溶出挙動について検討を行った。溶媒法は、薬物および担体の両者を一旦、溶液とするため、一般にエタノールやジクロロメタンなどの有機溶媒を用いるが、水の場合に比べてコスト高になる。またエタノールなどでは製造中に爆発の危険性もあり、さらに製剤中の残留溶媒量にも常に留意する必要があるなどの問題点も指摘されている⁷⁰⁾。また、凍結乾燥法では薬物の多くは非晶質化しやすい反面、特殊な装置が必要であり、乾燥までに長時間を要するなどの問題もある。

第Ⅱ部では溶媒を用いない乾式法である粉体／粉体混合による手法を用いて、MFA の溶出性改善に関する検討を行った。

第1章 粉体/粉体混合法によるメフェナム酸の溶出性の改善

2種類の微粒子粉体を混合するとき発生するメカノケミカルな力は、粉体／粉体間に大きな接触帯電を生じさせ、粉体の混合状態を ordered mixture にすることができる。これは、粒径比をある程度の差にすると小粒子で大粒子の被覆が可能となり、この現象は表面改質法の一手段と考えることができる。Nyström, Westerberg²⁵⁾は、核粒子に塩化ナトリウムを用いて溶出速度から算出した有効面積が一次粒子の表面積の総和と一致することを示し、複合化の有効性を報告している。

本章では MFA の結晶が微粒子で付着し易い性質を有していることに着目し、粉体／粉体混合法による表面改質を応用することにより、デンプングリコール酸ナトリウム (Explotab[®]) を核粒子として、MFA の小粒子を付着させた複合粒子を調製し、薬物溶出性の促進効果について研究を行った。

第1節 V型混合機による改質粉体の表面状態

MFA および Explotab[®] の平均粒子径、比表面積および真密度を Table II-1 に示した。

MFA と Explotab[®] の粒径比は、約 1 : 10 である。Fig. II-1 に MFA と各種担体との混合物の走査型電子顕微鏡 (SEM) 写真を示す。A で示される MFA は、平均粒子径約 4.83 μm と小さく、非常に凝集しやすい性質である。B の MFA-塩化ナトリウム混合物、C の MFA-サッカロース混合物では、表面に MFA の粒子がまばらに付着し、一次粒子にまで分散することなく偏りが見られる。また、D の MFA-リン酸水素カルシウム (Emcompress[®]) 混合物は、表面の凹凸が激しく、MFA 粒子が凝集状態のまま凹部に入り込み付着していると考えられる。E の MFA-カルボキシメチルセルロースナトリウムの内部架橋体 (Ac-Di-Sol[®]) 混合物は Ac-Di-Sol[®] が細い繊維状であり、MFA 粒子は一部凝集した状態で付着している様子が観察された。F の MFA-Explotab[®] 混合物では、MFA 粒子が大部分一次粒子に分散され、表面に比較的均一に付着しており、ordered mixture の形成が示唆される。

Table II -1. Primary Characteristics of Materials

	Density ρ (g /cm ³)	Surface area of primary particles (m ² /g)	Mean particle diameters (μ m)
Mefenamic acid	1.309	1.57	4.83
Explotab [®]	1.562	0.22	44.19

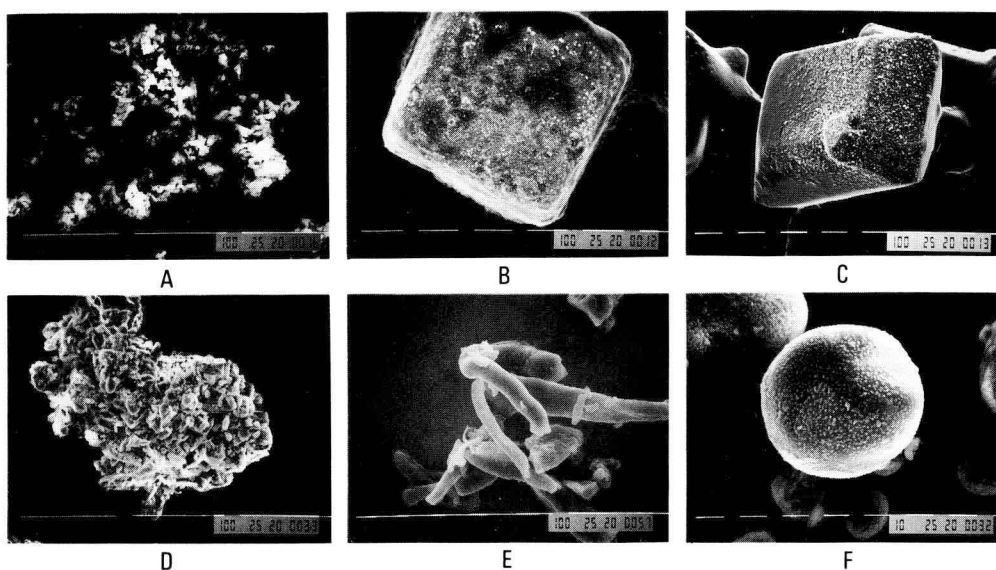


Fig. II -1. Scanning Electron Micrographs of Carrier Materials after Mixing with Mefenamic Acid

A, MFA crystals ; B, NaCl ; C, saccharose ; D, Emcompress[®] ;
E, Ac-Di-Sol[®] ; F, Explotab[®].

第2節 飽和付着粒子数の算出

Hersey²⁴⁾ は、粗大粒子表面に単層状に付着した飽和微粒子数を計算により求めている。

そこで、Herseyの方法により Explotab[®] 表面に単層状に付着する MFA 粒子の数を理論値として求めた。(II-1) 及び (II-2) 式にそれぞれ理論的飽和粒子数、粉体を球形としたときの 1 g 当りの粒子数を求める式を示した。

$$4 d_E/d_m \quad (\text{II-1})$$

d_E : 粗大粒子の直径, d_m : 微粒子の直径

$$6 / \pi d^3 \rho \quad (\text{II-2})$$

d : 粉体粒子の直径, ρ : 粉体粒子の密度

Table II -1に示した値をそれぞれ代入し、各混合比での MFA の粒子数を計算により求め、Table II -2に示した。

Explotab[®] 1 粒子当りの単層状に付着した MFA の粒子数は335であり、理論上、MFA の含量 3.8%で飽和されることになる。このため、'over saturation'⁷¹⁾を避けるためには 4 %以下の濃度で調製する必要があると考えられる。

Table II -2. Number of Mefenamic Acid Particles per Explotab®

Mefenamic acid (%)	Number of Particles
1.0	84
5.0	440
10.0	929
Saturated	335

第3節 薬物の溶出性

Fig. II-2に各混合物からのMFAの溶出性について示した。比較的粒径が大きく、同一粒径範囲にある塩化ナトリウムとサッカロースは類似した溶出挙動を示し、MFA単独と比べ、著しい溶出の改善が見られた、これは、大粒子表面上にMFAの結晶が分散付着し、溶解に対する有効表面積が増大したためと考えられる。Emcompress®は、それ自身水に溶け難く、SEM写真でも明らかに、表面の凹凸が激しいためMFA粒子が凝集塊のままくぼみの部分に入り込み、水に濡れ難く溶出が悪くなっていると考えられる。MFA-Explotab®およびMFA-Ac-Di-Sol®の混合物では、塩化ナトリウムなどよりもさらに溶出が改善されている。これらの担体は、水に不溶性であるが、水分を急速に吸収して膨潤するため、担体表面に大部分のMFAを保持した状態で、水中にすばやく拡散するためと考えられる。肉眼的な観察でも、塩化ナトリウムでは、溶出溶媒中に投入後、溶媒表面にMFA結晶が浮遊していたが、Explotab®やAc-Di-Sol®では、大部分溶媒中に分散している様子が確認された。また、Explotab®は平均粒径が $44.19\mu\text{m}$ と塩化ナトリウムよりも小さい。このため、MFAの分散性がより改善されており、溶出性に寄与していると考えられる。核粒子が易溶性であるほど、また、その表面が親水性であるほど溶解促進効果が大きいことが報告されており⁷²⁾、担体の表面状態や物性が溶出性に大きく影響していることが確認された。

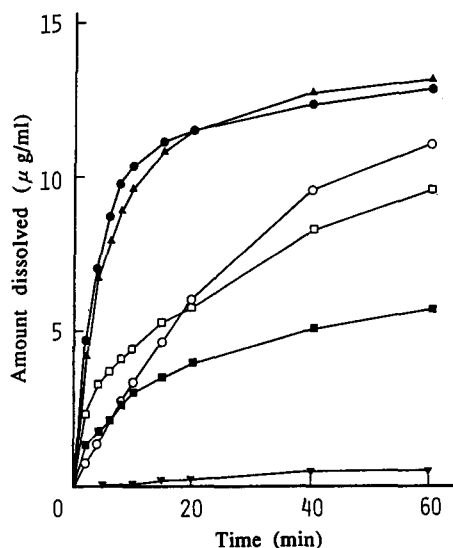


Fig. II-2. Dissolution Profiles of Mefenamic Acid from Powder Mixtures with Various Carrier Materials

●, Explotab®; ▲, Ac-Di-Sol®; ■, Emcompress®; ○, NaCl; □, saccharose; ▼, MFA crystals.

Table II-3に溶出試験結果をもとに、(II-3)式で示した経験的指数関数型溶出モデルにあてはめて求めた溶出次数 n 、みかけの溶出速度定数 k 、および $t_{16\%}$ 、 $t_{50\%}$ 、 $t_{84\%}$ の値を示した。

$$M_t/M = kt^n \quad (\text{II-3})$$

M_t/M ：薬物の溶出率， t ：溶出時間， k ：みかけの溶出速度定数 ($\%/ \text{min}^n$)， n ：溶出次数

一般に、 n と k を溶出パラメーターとする指数関数型の溶出モデル⁷³⁾は、放出率60%程度までの溶出初期の解析に用いられている。

いずれの結果も放出率60%まではモデルによく一致し、ほとんどの試料で $n \cong 0.5$ が得られたことから、放出機構がFickの拡散法則にしたがうことが示唆された。塩化ナトリウムは、 $n = 1$ に近く0次放出に近いことが示された。また、溶出の後半までのデータは、対数正規モデルによくあてはまり、Explotab[®]からの放出が速く、溶出改善のために担体として優れていることを示してい

Table II-3. Dissolution Parameters of Mefenamic Acid from Powder Mixture with Various Carrier Materials

Dissolution Parameters	Explotab [®]	Ac-Di-Sol [®]	Emcompress [®]	NaCl	Saccharose
n	0.50	0.51	0.50	0.94	0.51
k ($\%/ \text{min}^n$)	38.24	32.94	6.39	4.16	13.72
r^*	0.994	0.988	0.991	0.999	0.998
$t_{16\%}$ (min)	0.51	0.95	6.00	5.91	2.31
$t_{50\%}$ (min)	3.57	4.55	119.53	23.16	25.38
$t_{84\%}$ (min)	24.90	21.81	2382.47	90.69	278.85
r^{**}	0.985	0.998	0.997	0.992	0.982

* Correlation coefficient by exponential model.

** Correlation coefficient by log-normal distribution model.

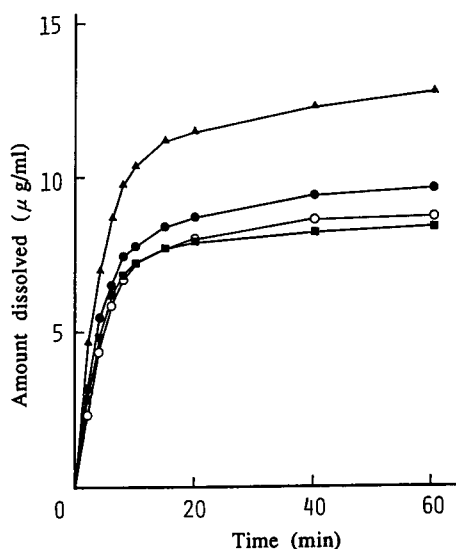


Fig. II-3. Effects of Mixing Time on Dissolution Profiles of Mefenamic Acid from Mixture with Explotab[®]

●, 10min ; ■, 20min ; ○, 30min ; ▲, 60min.

る。

Fig. II-3にMFAとExplotab[®]を用いて溶出挙動におよぼす混合時間の影響について検討した結果を示す。混合時間30分までは、一定の傾向は見られず、偏析を生じており、凝集塊の分散が悪いと考えられるが、60分混合により溶出量が明らかに増加しており、120分混合の場合と著しい差は見られなかった。60分の混合により付着した薬物粒子が混合機内壁や、他の粒子との衝突による機械的衝撃および摩擦によって凝集塊が破壊され、均一な分散性が得られていると考えられる。

MFAの溶出におよぼすMFAとExplotab[®]の混合比の影響について検討し、Fig. II-4に結果を示した。Explotab[®]の増加にしたがい溶出性が改善され、MFAの分散性がより改善されたものと考えられる。

Ordered mixtureの溶出性に影響する因子として粒子表面の性質が大きいと言われている。Table II-4に溶出溶媒に対する粉体の接触角を測定した結果を示す。MFAは、70.1°と大きく、疎水性である。Explotab[®]単独では吸水性が著しく、測定不能だった。混合物では、Explotab[®]の

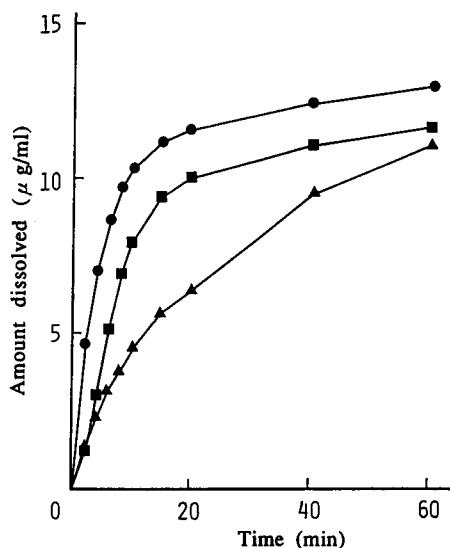


Fig. II-4. Dissolution Profiles of MFA-Explotab[®] Mixture with Various Weight Ratio

▲, 1/10 ; ■, 1/20 ; ●, 1/100.

Table II-4. Apparent Contact Angles of JP No.2 (pH6.8) for Explotab[®]/Mefenamic Acid Powder Mixture

Explotab [®] /Mefenamic Acid	Apparent Contact Angle (°)
0	70.1
2	56.3
10	43.7
20	39.5
28	32.1
100	29.6

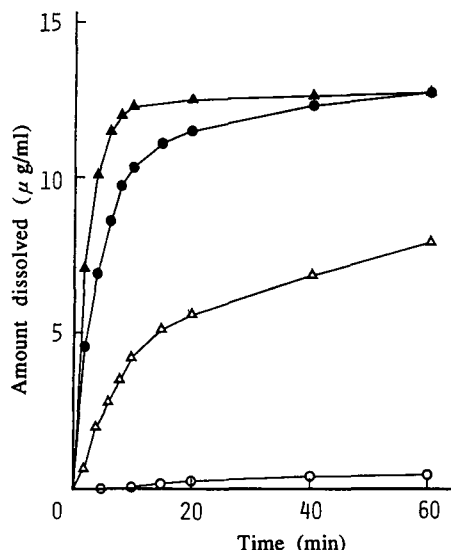


Fig. II-5. The Effect of Tween 80 on Dissolution Profiles of Mefenamic Acid
(open symbols) and Ordered Mixture with Explotab® (closed symbols)
○, ● : 0w/w % ; △, ▲ : 0.01w/w %.

混合比の増大にしたがって接触角が減少し、1 : 100の混合比では 29.6° と著しく低下している。この結果、Explotab®との混合によりMFAの湿潤性と分散性が著しく促進されることが示唆される。

Fig. II-5に溶出溶媒中に0.01% Tween80を添加しMFAおよびMFAとExplotab®混合物の溶出性について比較検討した結果を示す。

MFA結晶単独の溶出は、界面活性剤の添加により著しく改善されている。これは、MFAの凝集塊内部に溶媒の浸透が促進され、溶媒の接触面積が増加し、さらに、凝集塊の崩壊が促進されたことによると考えられる。

これに対し、混合物では、同様に、界面活性剤の添加で溶出が改善されているが、MFA単独の場合程ではないことからMFAは、凝集塊としてではなく、Explotab®表面に一次粒子又はminor clusterとして分散し、ordered mixtureを形成していると考えられる。

粉体/粉体混合の場合、interactive mixtureの調製には、粉体表面で摩擦や接触が生じるタイプの混合機が有利であり、V型混合機よりも自動乳鉢のほうが望ましいといわれている⁷⁴⁾が、V型混合機によっても比較的均一な混合物ができることは比較的大量の試料を表面改質する上で有効であると考えられる。また、核粒子に薬物粒子を付着させた複合粒子の場合、経時的な付着粒子の剝離や第三の粉体を添加し混合すると粒子の剝離や置き換えを生じることが報告されており⁷⁵⁾、薬物の核粒子表面への固定が重要な課題である。

第4節 本章のまとめ

V型混合機を用いた乾式の粉体/粉体混合法によりMFAとExplotab®の複合粒子を調製し、表面状態および溶出挙動の検討を行った結果、次のような知見を得た。

- (1) 電子顕微鏡写真により、MFA-Explotab®混合物では、MFA粒子が大部分一次粒子に分散され、表面に比較的均一に付着し、ordered mixtureの形成が示唆された。

- (2) Hersey の方法により Explotab[®] 表面に単層状に付着する MFA 粒子の数を理論値として求めた結果、Explotab[®] 1 粒子当りの単層状に付着した MFA の粒子数は335であった。

理論上、MFA の含量3.83%で飽和されるため 'over saturation' を避けるためには4%以下の濃度で調製する必要があると考えられた。

- (3) MFA-Explotab[®] および MFA-Ac-Di-Sol[®] の混合物は、塩化ナトリウムなどよりも溶出性が改善された。これらの担体は、水に不溶性であるが、水を急速に吸収して膨潤するため、担体表面に大部分の MFA を保持した状態で、水中にすばやく拡散するものと考えられた。
- (4) 放出率60%までは溶出次数 n 、溶出速度定数 k をパラメーターとする指数関数型の溶出モデルによく一致し、ほとんどの試料で $n \approx 0.5$ が得られたことから溶出の機構が Fick の拡散法則にしたがうことが示された。塩化ナトリウムでは、 $n = 1$ に近く0次放出に近いことが示された。また、溶出の後半までのデータでは、対数正規モデルによくあてはまり、Explotab[®] からの溶出が速いことが示された。
- (5) 混合物では、Explotab[®] の混合比の増大にしたがって接触角が減少し、1:100の混合比では29.6°と著しく低下した。この結果、Explotab[®] との混合により MFA の湿潤性と分散性が著しく促進されていることが示唆された。
- (6) 溶出溶媒中に0.01% Tween80を添加し MFA および MFA と Explotab[®] 混合物の溶出性について比較検討した結果、界面活性剤の添加で溶出が改善されているが、MFA 単独の場合程ではないことから MFA は、凝集塊としてではなく、Explotab[®] 表面に一次粒子又は minor cluster として分散されていると考えられた。

表面物性、粒子径、形状などの異なる2種類の粉体を混合することにより溶出性の優れた製剤を簡便に調製することが可能であり、溶出性改善のために ordered mixture を製剤に応用することは有意義なことと考えられる。

第5節 実験の部

1. 試料

デンプングリコール酸ナトリウム、リン酸水素カルシウム（それぞれ Explotab[®], Emcompress[®], 木村産業(株)）、カルボキシメチルセルロースナトリウムの内部架橋体（Ac-Di-Sol[®], 旭化成工業(株)）、塩化ナトリウム、サッカロース（粒径250~420 μm に分級、関東化学(株)）を用いた。他の試薬は、試薬特級品を用いた。

2. 混合試料の調製

MFA と各担体との混合は、V型混合機を用い、通常は、混合比を1:100として、総量30g、室温で60分間、回転数50rpmで行った。

3. MFA および Explotab[®] の粒子物性測定

MFA および Explotab[®] の平均粒子径は、島津遠心沈降式粒度分布測定装置 SA-CP3L型を用いて測定した。比表面積は、島津フローソルブ2300型を用いて測定した。真密度は、島津マルチボリウム密度計1305型を用いて測定した。

4. 溶出試験

各試料の溶出性は、日局11に準拠し、第I部第2章第6節3.と同様の方法で行った。

解析も同様にいき、 $t_{16\%}$ 、 $t_{50\%}$ 、 $t_{84\%}$ を求めた。別に経験的指数関数型溶出モデルにあてはめ、溶出次数 n とみかけの溶出速度定数 k を求めた。

5. 表面状態の評価

混合物の表面状態は、走査型電子顕微鏡（JSM-T200、日本電子株）写真により観察した。

6. 粒子表面の濡れの測定

Ishizaka ら²⁶⁾の接触角法に準じて行った。すなわち、試料500mgを210kg/cm²で、1分間圧縮成形を行い、表面に溶出溶媒の日局第2液を20μl滴下し、直ちに写真撮影した。接触角θは、(Ⅱ-4)式から計算により求めた。

測定は10回行い、その平均値を接触角とした。

$$\tan(\theta/2) = 2h/d \quad (\text{Ⅱ-4})$$

h：水滴の高さ、d：水滴の横幅

第2章 高速気流中衝撃法によるメフェナム酸の表面改質粉体の調製と溶出性の改善

第1章ではMFAとExplotab®を粉体/粉体混合法により、いわゆるordered mixtureの形成を試み、薬物溶出性の著しい促進効果が得られることを報告した。その際、付着した粉体の経時的な剝離現象が見られ、促進効果の維持のためには、核になる粉体表面への薬物の固定が重要であると考えられる。小石ら^{26,74,76,77)}は、メカノミルや高速気流中衝撃法により、メカノケミカル現象を利用した新しい表面改質法を開発し、粗大粒子表面上に微粒子を、膜化や固定付着させることができることを報告している。そこで、今回、高速気流中衝撃法により、核粒子へのメフェナム酸の固定を検討し、さらに、粉体/粉体混合法による表面改質法との比較検討を行った。

第1節 表面改質状態

10%のMFAを投入して高速気流中衝撃法により調製した複合試料(HYB-I)中のMFA含量は、約4.06%となり投入量よりも低い値であるが、第2部第1章の単一粒子層による飽和被覆濃度の理論値、約3.81%とはほぼ近い値であった。以後、HYB-Iと略す。同様の濃度で乳鉢中で力をなるべく加えないようにして軽く攪拌した物理混合物をPm-Iと略す。また、4%のMFAを投入し、自動乳鉢により、室温で、1時間混合操作を行った試料(modified powder, MP)中のMFA含量は、約3.32%であった。

また、15% MFAを投入したHYB中のMFA含量は、約6.27%であった。以後、HYB-IIと略し、同様の濃度で調製したPmをPm-IIと略す。

MFA, Explotab®, HYB-IおよびMPのSEM写真をFig.Ⅱ-6に示す。

各写真の右下、白線の長さは50μmである。

高速気流中衝撃法では、粒子は高速で回転するブレードによって気相中に分散され、同時にブレードやステーターに衝突して強い衝撃を受けるため、大きな機械的エネルギーを短時間で与えることができる。Cで示したHYB-Iでは、MFA粒子が変形したものと考えられる膜化現象が観察され、Explotab®表面をほぼ均一に覆っているが、大粒子が所々付着している様子が認められた。Dで示したMPでは、MFAの粒子が表面にほぼ均一に付着し、一部膜状に近い状態になっているものが認められた。V型混合機の場合³⁰⁾、MFA粒子が微粒子のまま、Explotab®表面に付着していたのに比べて、自動乳鉢では、せん断力が伴われるため、摩擦、展延などのメカノケミカル効果が大き

いことによるためと考えられる。これらの試料を密閉容器中で1カ月間、室温で放置したものをEおよびFに示した。

E, Fいずれも付着していたMFAが経時的に粒子状に変化し、表面に微粒子として、多く付着

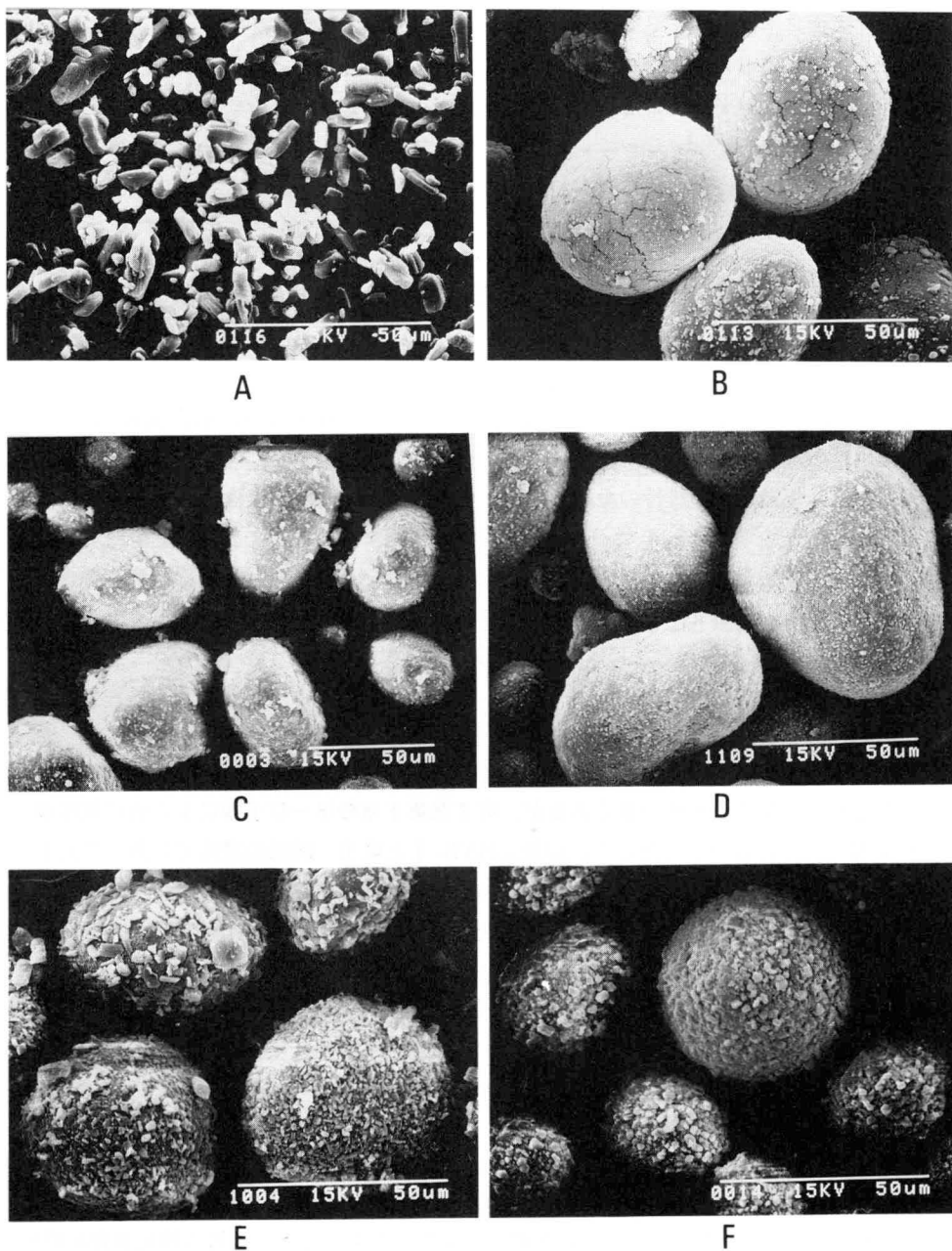


Fig. II-6. Scanning Electron Micrographs of Hybrid Powders and Modified Powders

A, MFA crystals ; B, Explotab® ; C, HYB- I ; D, MP ; E, HYB- I stored for 1 month ; F, MP stored for 1 month.

している様子が観察された。E の HYB- I よりも F の MP の方が MFA 粒子の付着性については、むしろ優れているように見える。V 型混合機を用いた粉体/粉体混合法では MFA の凝集の解砕や、MFA と Explotab[®] の接触、摩擦により発生する静電気力などの付着力が改質に使われるのに対して、自動乳鉢を用いた方法や高速気流中衝撃法では付着の要因として衝撃力によって引き起こされた MFA 粒子の変形と結晶状態の変化が関与していると考えられている⁷⁴⁾。核粒子への微粒子の固定や塑性変形などを期待するときは、弱い外力を長時間かけて得られる ordered mixture よりも強

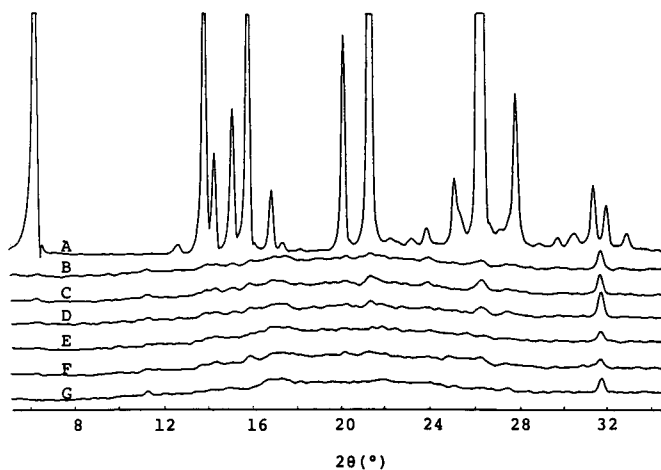


Fig. II-7. X-Ray Diffraction Pattens of Physical Mixtures, Modified Powder and Hybrid Powders

A, MFA crystals ; B, Pm- I ; C, Pm- II ; D, MP ; E, HYB- I ; F, HYB- II ; G, Explotab[®]

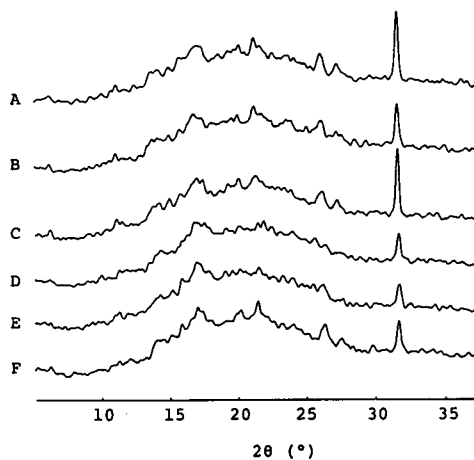


Fig. II-8. Changes in X-Ray Diffraction Pattens of Hybrid Powders and Modified Powders Stored at Room Temperature for 1 Month

MP: A, initial ; B, stored for 8 days ; C, stored for 1 month ;
HYB- I : D, initial ; E, stored for 6 days ; F, stored for 1 month.

い外力を短時間かけている MP や HYB のほうが優れていると考えられる。

次に各試料の粉末X線回折パターンをFig. II-7に示した。Bで示した Pm- I, Dで示した MP およびEで示した HYB- I では、全体の回折ピークが低下しており、著しい違いはないが、HYB- I では特に、MFA 由来の回折角 (2θ) 21.4° と 26.3° 付近の大きな回折ピークが消失し、MFA の非晶質化が示唆された。しかし、いずれも MFA の含量が少ないためX線回折ピークの検出限界

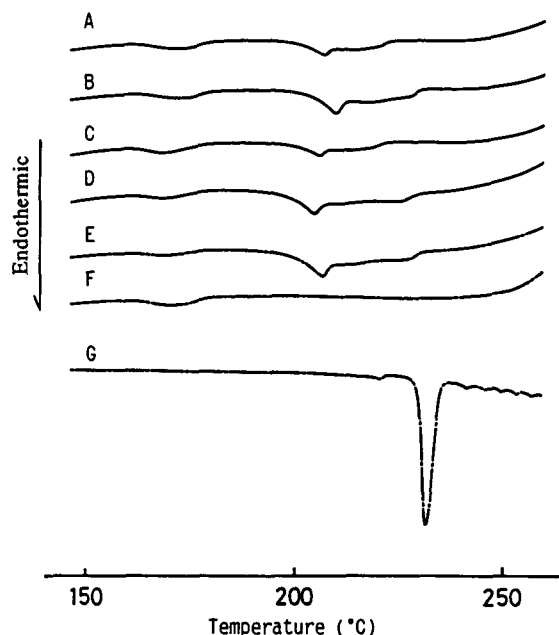


Fig. II-9. DSC Curves of Hybrid Powders, Modified Powder and Physical Mixtures

A, Pm- I ; B, Pm- II ; C, MP ; D, HYB- I ; E, HYB- II ; F, Explotab® ; G, MFA crystals.

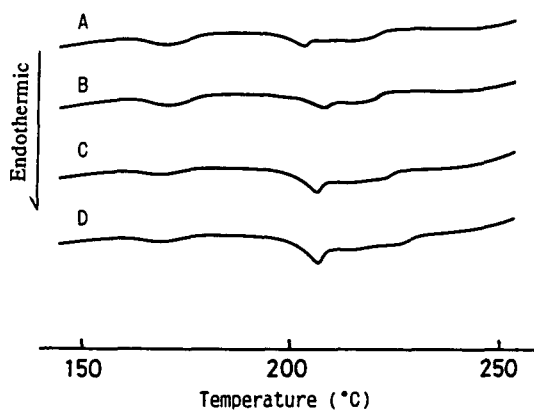


Fig. II-10. Changes in DSC Curves of Hybrid Powders, Modified Powder and Physical Mixture Stored at Room Temperature for 1 Month

A, Pm- I ; B, MP ; C, HYB- I ; D, HYB- II.

に近いと考えられる。そこで、高速気流中衝撃法を用いた処理によるこの回折ピーク消失を確認するため、さらに、MFA 含量約6.3%の物理混合物 Pm-Ⅱ と HYB-Ⅱ のX線回折測定を行い、結果をそれぞれCとFで示した。

Pm-Ⅱと比べ、HYB-Ⅱの21.4°、26.3°などの各回折ピークは消失、低下が明らかとなり、MFAのかかなりの割合が非晶質化していることが確認された。

Fig. Ⅱ-8にMP および HYB-Ⅰの密閉容器中に室温で放置した試料について、経時的に測定したX線回折パターンを示す。MP については、回折ピークの経時的な著しい変化は見られなかったが、6.3°付近のピークがわずかながら経時的に、増加する傾向を示した。

HYBについては、6.3、21.4、26.3°などのピークが経時的により明確になっていく傾向を示した。これらは、SEM 写真からもわかるように、Explotab®表面に付着していた MFA が経時的に粒子状に変化していることによるものと考えられる。

Fig. Ⅱ-9に DSC の測定結果を示す。HYB, Pm および MP では、いずれも、類似した吸熱ピークが見られ、232.3℃に見られる MFA 由来の吸熱ピークが消失し、205~210℃付近に、新たな吸熱ピークが出現していることが確認された。以上のように MFA と Explotab®の混合物は簡単な物理混合によっても MFA が融点降下し、何等かの相互作用の存在が示唆されたが、各試料間での著しい違いは見られなかった。

また、Fig. Ⅱ-10にはX線解析と同様に1カ月保存後のDSCの測定結果を示した。調製直後と比べ、著しい違いは見られず、DSCでは経時的な変化の検出はできなかった。

接触角測定の結果、MFA は約70.1°であり、MP は約35.1°であった。また HYBの接触角は約59.6°となり表面が疎水性に変化していた。第Ⅱ部第1章の結果と比較すると、MFA と Explotab®の物理混合物の配合比1：1付近の値と同様であった。これは MFA による

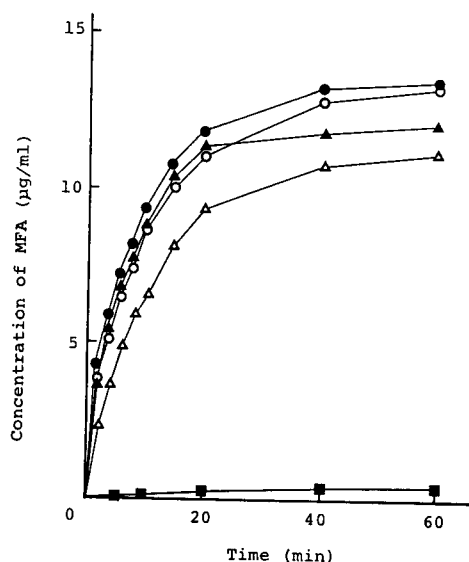


Fig. Ⅱ-11. Dissolution Profiles of Mefenamic Acid from Hybrid Powders and Modified Powders

●, HYB-Ⅰ initial ; ▲, MP initial ; ○, HYB-Ⅰ stored for 1 month ;
△, MP stored for 1 month ; ■, MFA crystals.

Table II -5. Dissolution Parameters of Mefenamic Acid from Modified Powders Prepared with Automatic Mortar or Hybrid Powders Prepared with Hybridization System

Dissolution Parameters	HYB-I (initial)	HYB-I** (1month)	MP (initial)	MP** (1month)
t _{16%} (min)	1.32	1.32	0.90	1.89
t _{50%} (min)	5.21	5.71	5.57	10.60
t _{84%} (min)	20.50	24.76	34.60	59.29
r *	0.994	0.996	0.980	0.996

* Correlation coefficient by log-normal distribution model (n=10).

** Powders kept in a sealed container at room temperature for 1 month.

Explotab®粒子の表面被覆の度合いが異なるためであり、表面に被覆されている MFA の性質に大きく影響されていると考えられる。

第2節 溶出挙動

Fig. II-11に各試料からの MFA の溶出性について示し、また、Table II -5に溶出試験結果をもとに算出した t_{16%}、t_{50%}、t_{84%}の値を示した。HYB および MP は、いずれも溶出性に優れており、溶出初期にほぼ同様の溶出挙動を示した。HYB では、表面を MFA が完全に被覆しているため、接触角測定の結果から、MFA の疎水的性質が溶出性に影響し、溶出性が低下することが考えられたが、MFA が非晶質化しているため優れた溶出性を示したと考えられる。また、t_{84%}が小さく、60分で理論値のほぼ100%に近い溶出性を示した。また、調製後、密閉容器中に1カ月間、室温で保存した試料の溶出性について比較すると、MP は、調整直後と比べて溶出性が低下したが、HYB では、著しい低下が見られなかった。これは、HYB における非晶質化程度が1カ月保存後においても MP より大きいことに帰因すると考えられた。

第3節 本章のまとめ

MFA による Explotab®の表面改質粉体を高速気流中衝撃法と自動乳鉢を用いた粉体/粉体混合法によって調製し、表面改質状態、溶出挙動および経時的变化について検討を行い、次のような知見を得た。

- (1) 高速気流中衝撃法による改質粉体、HYB は、MFA が膜状に表面に付着し、非晶質化していた。
- (2) 溶出性は、調製直後の粉体/粉体混合法による MP とほぼ同様であったが、密閉容器中に1カ月間、室温保存後では HYB のほうが優れていた。MP は、時間と共に MFA の結晶に粒子化が起こりやすいため、MFA の溶媒に対する有効表面積の低下と濡れが悪くなり、溶出性に大きく影響していると考えられる。一方、HYB では非晶質化が大きいために、その影響を少なく見積ることができるためと考えられた。

自動乳鉢を用いた粉体/粉体混合法や、高速気流中衝撃法を用いることにより、短時間で、溶出性に優れ、かつ比較的安定な表面改質粉体を調製することができると考えられるが、核粒子表面での微粒子の大粒子化や脱落を長期間に渡って防止するためには、多層コーティングを施すことなど、さらに検討が必要と考えられた。

第4節 実験の部

1. 試料の調製法 表面改質粉体は、自動乳鉢（ANM-200型，日陶科学(株)）による粉体/粉体混合法とハイブリダイゼーションシステム（NHS-O型，(株)奈良機械製作所）による高速気流中衝撃法により調製した。

(1) MP；粉体/粉体混合法では，MFA と Explotab® をあらかじめ乳鉢中で，スパーテルによって簡単に混合したのち，自動乳鉢により，室温で，1時間混合操作を行った。

(2) HYB；高速気流中衝撃法では，MFA 3 g と Explotab® 27 g を投入し，ローターの風速 80m/S で，冷却しながら5分間改質処理を行った。処理時の最高温度は52℃である。

(3) Pm；乳鉢中で力になるべく加えないようにして軽く攪拌したものを調製し，物理混合物とした。

2. 表面改質状態の評価

(1) MFA 含量の測定

試料100mgを秤取し，0.01N NaOH 液100ml に分散，溶解し，孔径0.45 μ mのメンブランフィルターで濾過後，試料中の MFA 含量を UV 吸収法によって，波長285nm における吸光度より求め，試料中の含量%として表した。

(2) 電子顕微鏡による観察

試料の表面状態を，走査型電子顕微鏡（S-530，(株)日立製作所）により観察し，写真撮影を行った。

(3) 粉末X線回析測定

試料の結晶状態を粉末X線回折装置（MXP³システム，(株)マックスサイエンス，Ni-Filter，Cu-K α 線）により，回折角（ 2θ ）5～35°の範囲を室温で測定し，5回の平均値を回折ピークとした。

(4) DSC の測定

示差走査熱分析装置（MTC 1000 & DSC 3100，(株)マックスサイエンス）により，試料量10～14mgをアルミニウムパンを用い，昇温速度10℃/min で測定した。

(5) 表面の濡れの測定

第Ⅱ部第1章第5節6.と同様の方法で行った。

4. 溶出試験

第Ⅱ部第1章第5節4.と同様の方法で行った。

第3章 メフェナム酸とデンプングリコール酸ナトリウム摩砕混合物のポリエチレングリコールによる表面被覆

第2章では，MFA とExplotab®を用いて，高速気流中衝撃法による Explotab® 核粒子へのメフェナム酸の付着を検討した結果，溶出性は改善されるものの，粉体/粉体混合法と同様に，長期間保存により Explotab® 表面の MFA 粒子が大粒子化し，脱落を起こしやすくなることを報告した。

本章では，Explotab® 粒子表面での MFA 粒子の脱落防止と溶出性の促進効果を目的として，MFA と Explotab® 摩砕混合物の PEG による被覆について検討した。

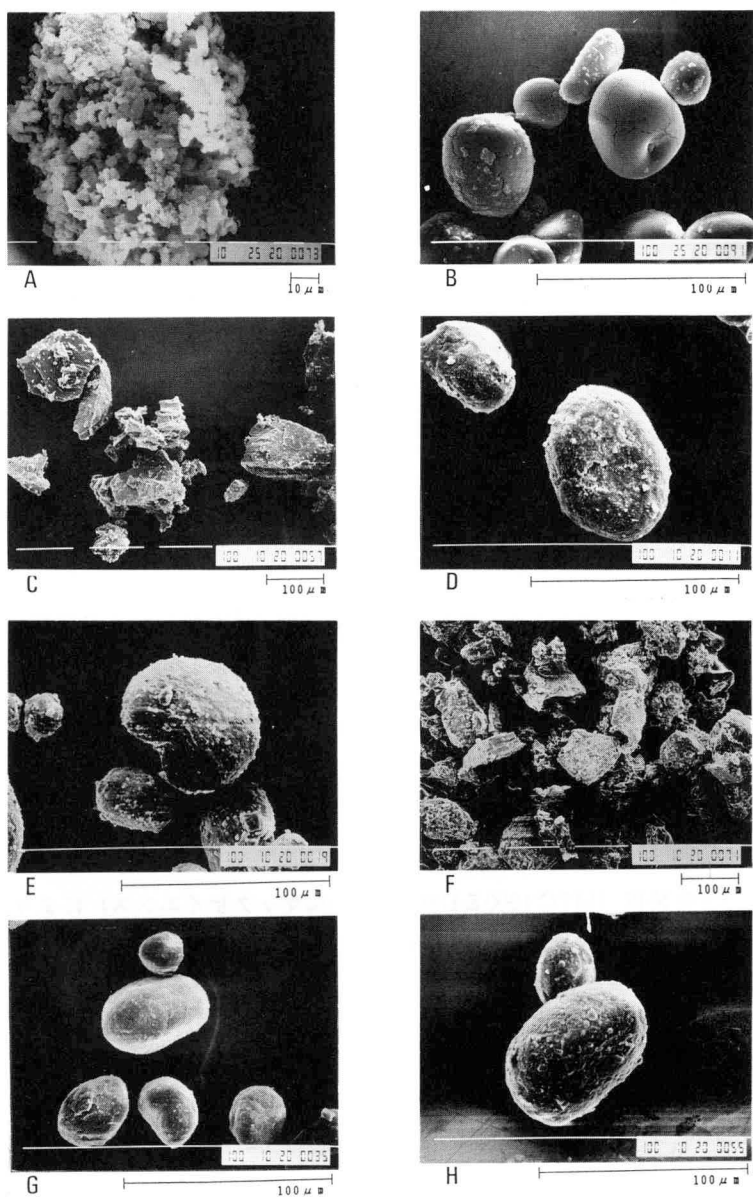


Fig.II-12. Scanning Electron Micrographs of PEG-Coated Mixtures of MFA and Explotab[®]

A, MFA ; B, Explotab[®] ; C, PEG 6000 ; D, PEG 6000-coated mixture (fresh) ; E, PEG 6000-coated mixture stored for 1 month at room temperature ; F, PEG 4000 ; G, PEG 4000-coated mixture (fresh) ; H, PEG 4000-coated mixture stored for 1 month at room temperature.

第1節 表面被覆状態

MFA, Explotab®, PEG 混合物の SEM 写真を Fig. II-12 に示す。D で示した PEG6000 混合物では、PEG が変形して、MFA の付着した Explotab® 表面を膜状に、ほぼ均一に覆っていると考えられる。自動乳鉢では、せん断力が伴うため、摩擦、接触などのメカノケミカル効果により PEG が融解、展延したものと考えられる。

G で示した PEG4000 混合物でも同様の傾向が見られたが、PEG6000 よりも融点が低く、展延しやすいためか、表面の凹凸が少なく、滑らかになっていた。

これらの試料を密閉容器中で 1 カ月間、室温で放置した後の SEM 写真を E と H に示した。E で示した PEG6000 混合物では、膜状に付着していた PEG が経時的に粒子状に変化したものと考えられる小粒子が、若干表面に付着している様子が観察されたが、調製直後と比べて著しい変化は見られなかった。H で示した PEG4000 混合物でも同様に、PEG の結晶がやや成長しているものと考えられたが、これも著しい変化は見られなかった。

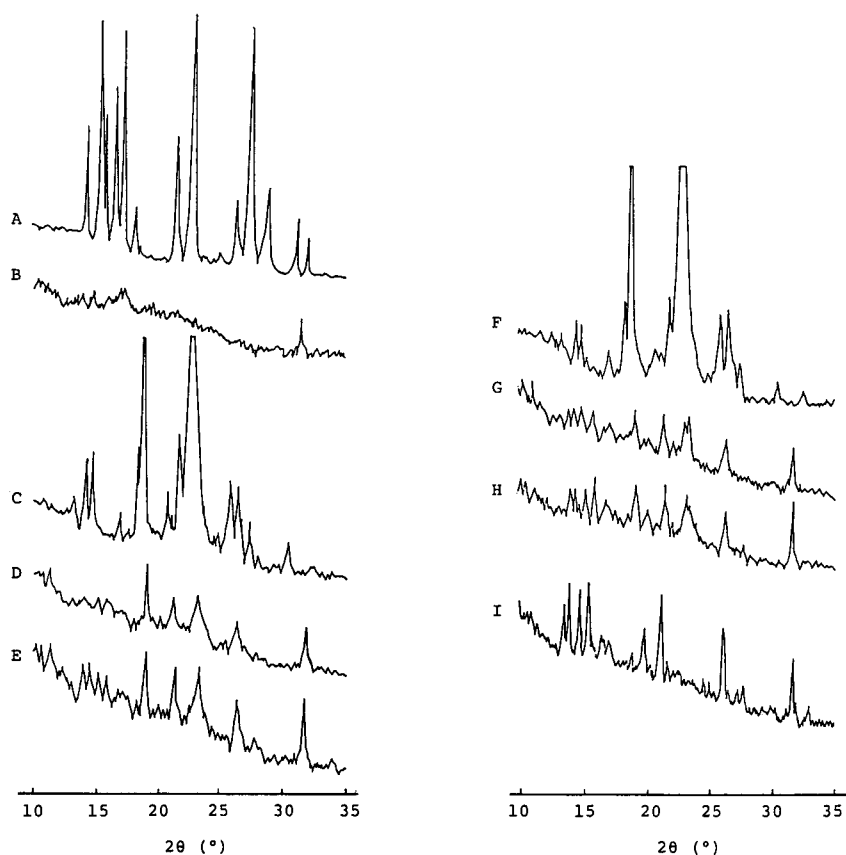


Fig. II-13. Changes in X-Ray Diffraction Patterns of PEG-Coated Mixtures of MFA and Explotab®

A, MFA ; B, Explotab® ; C, PEG 6000 ; D, PEG 6000-coated mixture (fresh) ; E, PEG6000-coated mixture stored for 1 month at room temperature ; F, PEG 4000 ; G, PEG 4000-coated mixture (fresh) ; H, PEG 4000-coated mixture stored for 1 month at room temperature ; I, triturated mixture of MEA and Explotab®.

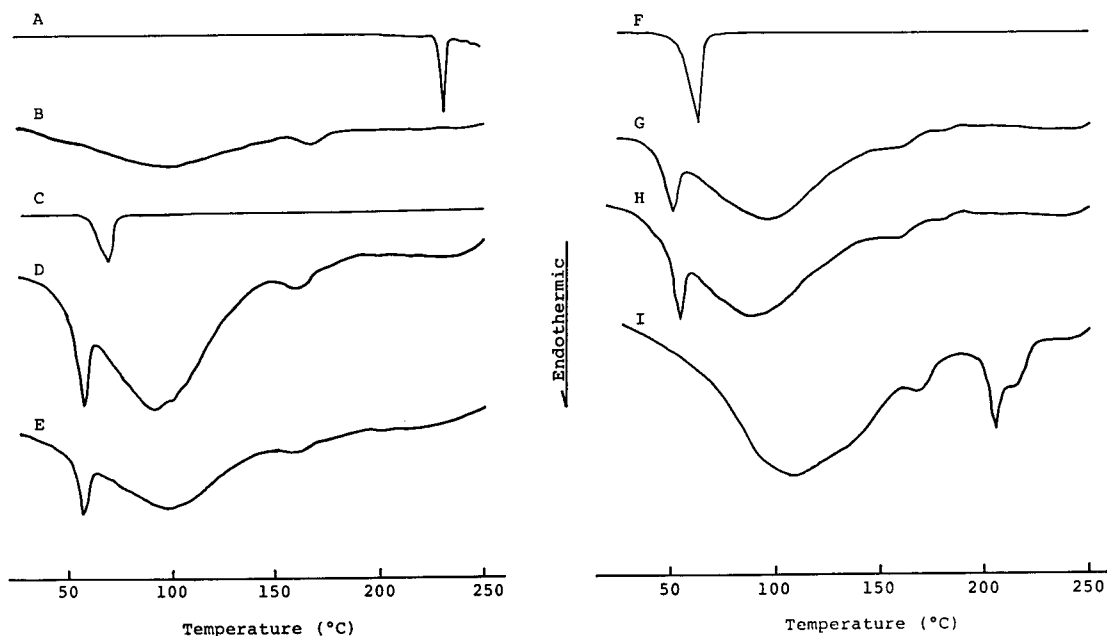


Fig. II-14. DSC Curves of PEG-Coated Mixtures of MEA and Explotab®

A, MFA ; B, Explotab® ; C, PEG 6000 ; D, PEG 6000-coated mixture (fresh) ; E, PEG 6000-coated mixture stored for 1 month at room temperature ; F, PEG 4000 ; G, PEG 4000-coated mixture (fresh) ; H, PEG 4000-coated mixture stored for 1 month at room temperature ; I, triturated mixture of MFA and Explotab®.

この結果、PEG の表面被覆により、安定な核粒子表面への薬物粒子の固定が可能であることが示唆された。

各試料の粉末X線回折パターンを Fig. II-13に示す。DのPEG6000混合物およびGのPEG4000混合物の両者とも、MFA 由来の 2θ 6.3° , 13.8° および 15.8° 付近の大きな回折ピークが消失し、PEG 由来の 2θ 19.1° , 23.3° の大きなピークが認められた。また、 2θ 21.3° および 26.3° のピークはPEGとMFAのピークが重なり合うため、PEG、MFA いずれに由来するものか判定できなかった。これらは、PEG による粒子表面の被覆によるためか、あるいはMFAの結晶性の低下によるためと考えられた。

PEG6000混合物とPEG4000混合物の1カ月間放置後の回折パターンをそれぞれEとHに示した。両者とも調製直後と著しい変化は見られず、安定していると考えられた。また、MFAとPEG6000の混合比1:10の自動乳鉢による摩砕混合物ではMFAの回折ピークは消失せず、非晶質化は認められなかった。

PEG4000は混合により膜状に乳鉢壁に付着したため、MFAと均一な混合物を得ることができなかった。

Fig. II-14にDSCの測定結果を示す。Dで示すPEG6000混合物では、 232.3°C に見られるMFA由来の吸熱ピークや、IのMFA-Explotab®摩砕混合物で見られる 206°C 付近の吸熱ピークが消失し、 66.4°C のPEG6000由来の吸熱ピークが 57.0°C に降下し、 95°C 付近に幅広いピークが見られた。また、 169°C 付近に見られるExplotab®由来の吸熱ピークが 162°C 付近に降下していた。

Gで示す PEG4000混合物では、PEG6000混合物の場合と同様に、232.3℃に見られる MFA 由来の吸熱ピークが消失し、60.3℃に見られる PEG4000由来のピークが50℃付近に降下していた。これは、熔融した PEG に MFA が溶解したためと考えられ、別に行った肉眼による観察でも、95℃付近で MFA が PEG に溶解することが確認された。

PEG6000混合物と PEG4000混合物の室温で1カ月間放置後の DSC 曲線をそれぞれEとHに示した。いずれも調製直後と著しい違いは見られず、経時的な変化は観察されなかった。

第2節 溶出挙動

Fig. II -15に各試料からの MFA の溶出性について示した。PEG6000および4000混合物は、MFA-Explotab® 摩砕混合物と比べて、いずれも著しく溶出性に優れており、溶出開始後4～6分

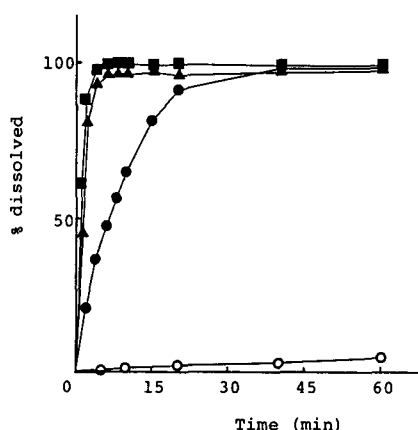


Fig. II -15. Dissolution Profiles of MFA from PEG-Coated Mixtures

●, trituated mixture of MFA and Explotab®; ▲, PEG 6000-coated mixture; ■, PEG 4000-coated mixture; ○, MFA.

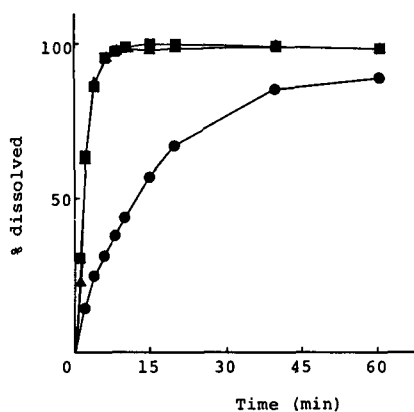


Fig. II -16. Dissolution Profiles of MFA from PEG-Coated Mixtures Stored for 1 Month at Room Temperature

●, trituated mixture of MFA and Explotab®; ▲, PEG 6000-coated mixture; ■, PEG 4000-coated mixture.

ではほぼ100%の溶出を示した。

これは、粒子表面を PEG が被覆しているため、表面が親水性になり MFA が水に濡れやすくなっているためであり、肉眼による観察でも MFA-Explotab[®] 摩砕混合物では、溶出開始直後に MFA が水面上に一樣に浮遊していたが、PEG との混合物では水面上に浮遊することなく、ただちに溶解していく様子が確認された。

Fig. II -16 に、調製後 1 カ月間、室温で保存した各試料の溶出性について示した。MFA-Explotab[®] 摩砕混合物は、調製直後と比べて溶出性が低下した。これは、これまで報告したように、MFA 粒子が時間とともに Explotab[®] 粒子表面上で大粒子化あるいは凝集を起こしやすくなり、Explotab[®] 表面から脱落しやすくなるため、水への濡れが悪くなったことによると考えられる。これに対して、PEG 混合物では、著しい溶出の低下が見られなかった。PEG 混合物は、Fig. II-12に見られるように、時間が経過しても PEG の剝離が起きないため、MFA 粒子の成長、脱落現象が起き難く、溶出への影響が少ないことによると考えられる。

第3節 本章のまとめ

MFA, Explotab[®] 摩砕混合物の PEG による表面被覆粉体を粉体/粉体混合法によって調製し、表面状態の観察、溶出挙動および安定性について検討を行った結果、次のような知見を得た。

- (1) MFA-Explotab[®] 摩砕混合物の PEG による表面被覆粉体は、PEG が膜状に表面に付着し、MFA の結晶性が低下していた。
- (2) PEG による表面被覆粉体からの MFA の溶出性は、調製直後の MFA-Explotab[®] 摩砕混合物と比べて著しく速い溶出性を示した。これは、表面が親水性の PEG によって覆われているため、水に濡れやすく改善されたことによるためおよび結晶性の著しい低下によるためと考えられた。
- (3) PEG 被覆粉体は、1 カ月保存後でも速い溶出性を保っていた。粉体表面での PEG の剝離がなく、MFA の Explotab[®] 粒子表面からの脱落がほとんどないためと考えられた。

自動乳鉢を用いた粉体/粉体混合法により、混合粉体表面を PEG で被覆し溶出性に優れ、かつ比較的安定な表面改質粉体を調製することができると考えられる。

第4節 実験の部

1. 試料

ポリエチレングリコール6000および4000 (100メッシュ篩過, ナカライテスク薬品(株)) を用いた。その他の薬品は試薬特級品を用いた。

2. 試料の調製法

表面改質粉体は、第Ⅱ部第2章第4節1.(1)MPと同様の方法で調製した。さらに、これに MFA との配合比が 1 : 1 になるように PEG を適量加え、同様にスパーテルによって簡単に混合したのち、自動乳鉢により、室温で、さらに1時間混合操作を行い、試料とした (PEG 混合物)。

3. 表面改質状態の評価

(1) 電子顕微鏡による観察

第Ⅱ部第1章第5節5.と同様の方法で行った。

(2) 粉末X線回折測定

第Ⅰ部第1章第5節3.と同様の方法で行った。

(3) DSC の測定

第Ⅰ部第1章第5節4.と同様の方法で行った。

4. 溶出試験

第Ⅱ部第1章第5節4.と同様の方法で行った。

第4章 メフェナム酸とデンプングリコール酸ナトリウム 摩砕混合物の減圧、加温処理効果

MFA と Explotab®摩砕混合物の混合性と溶出におよぼす水分含量の影響について検討した結果、減圧下で加温保存すると結晶性が低下する傾向がみられた⁷⁸⁾。Nakai ら⁷⁹⁾や Konno ら⁸⁰⁾は、薬物と多孔質粉体との相互作用について報告し、混合後、常圧あるいは減圧下での加温処理によって、薬物が非晶質化することを報告している。そこで、本章では、MFA と Explotab®摩砕混合物の付着安定性と MFA の結晶性の低下を検討する目的で、摩砕混合物を減圧下で保存し、その温度と時間の影響について検討を行った。

第1節 結晶構造および表面状態

減圧下、5時間加温保存した時の温度の影響について検討し、各試料の粉末X線回折パターンを測定した結果を Fig. II-17に示す。

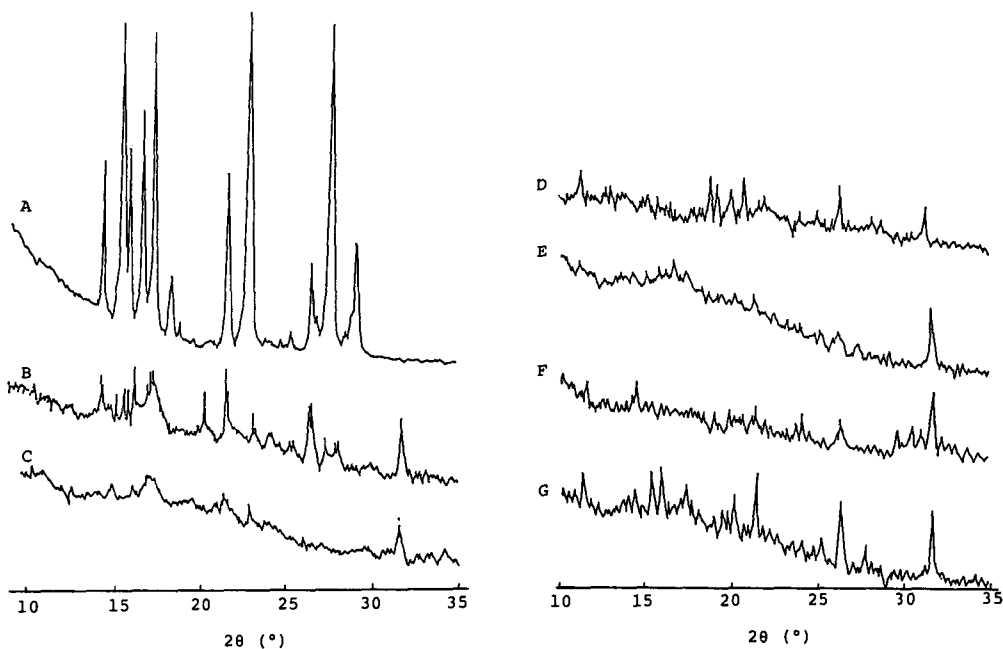


Fig. II-17. Changes in the X-Ray Diffraction Patterns of Triturated Mixtures of MFA and Explotab® Stored under Reduced Pressure at Various Temperatures

A, MFA crystals ; B, triturated mixture (fresh) ; C, Explotab® ; D, 40°C ; E, 60°C ; F, 80°C ; G, 100°C.

加温温度の違いによって回折ピークに違いが見られ、とくにEで示したように60℃付近で、MFA由来の回折角13.8、21.3、26.3°の大きな回折ピークが消失あるいは減少し、著しい結晶性の低下が認められた。また、100℃の保存条件下では、回折ピークの強度が、むしろ大きくなっていた。Konno⁸¹⁾は、薬物と多孔性粉体との混合物を減圧下、加温保存した場合、薬物の非晶質化には薬物自体の蒸気圧が関係しており、蒸気圧の高いものほど多孔性粉体との相互作用を起こしやすいことを報告している。MFAは蒸気圧が0.00018mmHg⁸¹⁾と小さいため、今回の実験条件下では、結晶性は低下するものの、完全に非晶質化しにくいものと考えられる。

Fig. II-18は、Explotab[®]、パレイショデンプン (PS) およびデンプンを物理的に変性させたPCS^{®82)}とMFAの摩砕混合物の減圧下、加温保存したものの粉末X線回折パターンを比較した結果である。PSは、MFAと混合するとExplotab[®]同様、黄色に着色するが、混合直後および減圧下、60℃で5時間加温保存したもののいずれも回折ピークには著しい変化が見られなかった。また、PCS[®]との摩砕混合物は着色せず、回折ピークにも著しい変化が見られなかった。PS、PCS[®]ともにMFAの結晶性の低下は見られなかった。

MFA、Explotab[®]、およびMFAとExplotab[®]の摩砕混合物のSEM写真をFig. II-19に示す。Aの混合直後の試料では、Explotab[®]表面をMFAが粒子状に、あるいは変形して一様に覆っている様子が観察される。これを減圧下、加温保存すると60℃付近で外観上、表面の凹凸が激しく変化していた(C)。さらに、80℃(D)、100℃(E)と保存温度を上げていくにしたがい、MFAがやや大きな粒子状態で付着していることが観察された。100℃では粒子が凝集し、脱落しやすくなっているように見える。これらの現象は、より高温の処理により、付着したMFAの大粒子への変化や凝集を引き起こし、Explotab[®]表面からの脱落を促し、MFAの結晶性を高める結果になっていると考えられる。

Fig. II-20にDSCの測定結果を示す。MFA(A)は、232.3℃に吸熱ピークが見られ、Explotab[®]

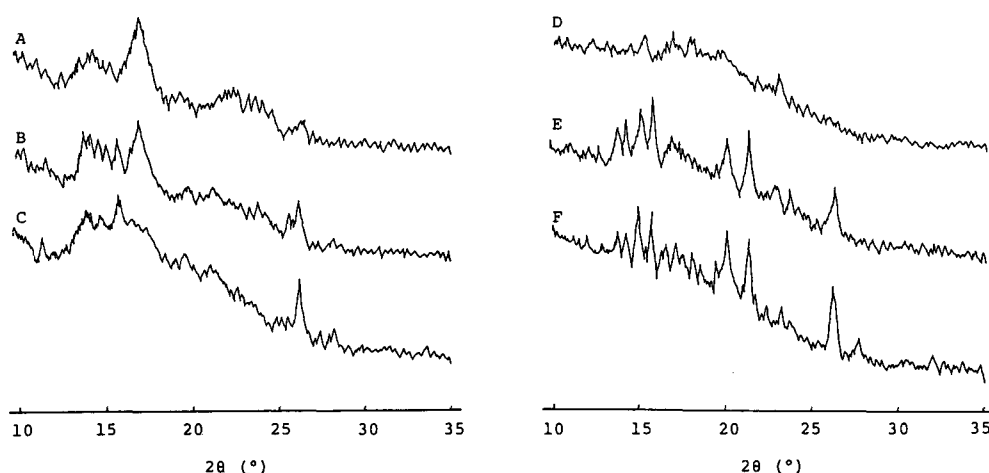


Fig. II-18. Changes in the X-Ray Diffraction Patterns of Triturated Mixtures of MFA and PS or PCS[®] Stored under Reduced Pressure at 60℃
PS : A, PS only ; B, triturated mixture of MFA and PS (fresh) ; C, stored for 5h ; PCS[®] : D, PCS[®] only ; E, triturated mixture of MFA and PCS[®] (fresh) ; F, stored for 5h.

tab[®] (B) は、169℃ 付近に幅の広い吸熱ピークが観察された。MFA と Explotab[®] の摩砕混合直後 (C) では、206℃ 付近に大きな吸熱ピークが出現し、Explotab[®] 由来のピークが162℃ 付近に降下しており、何らかの相互作用が示唆された。また、232℃ 付近にも小さなピークが存在し、これ

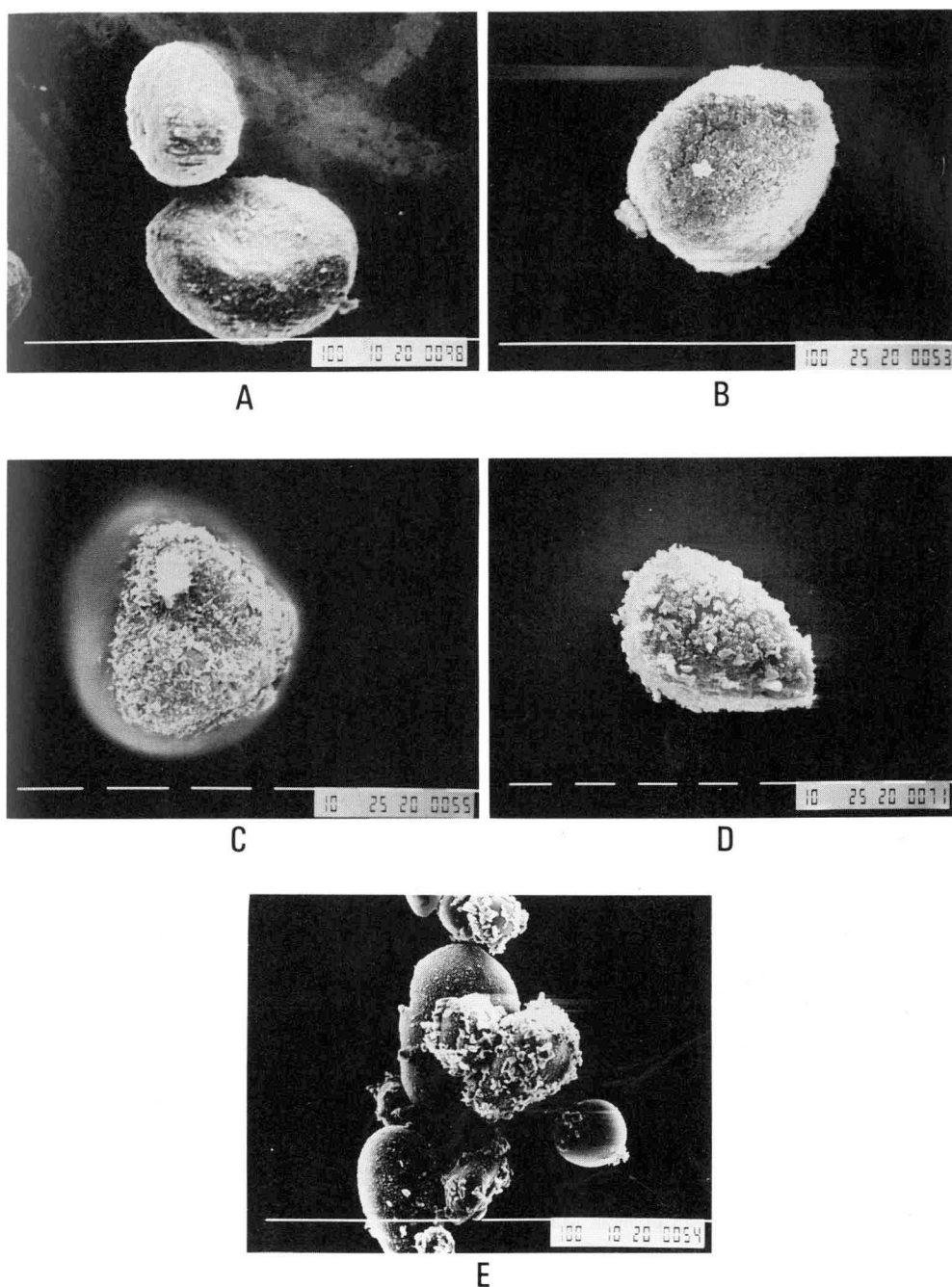


Fig. II -19. Scanning Electron Micrographs of Triturated Mixtures of MFA and Explotab[®] Stored under Reduced Pressure at Various Temperatures
A, fresh ; B, 40℃ ; C, 60℃ ; D, 80℃ ; E, 100℃.

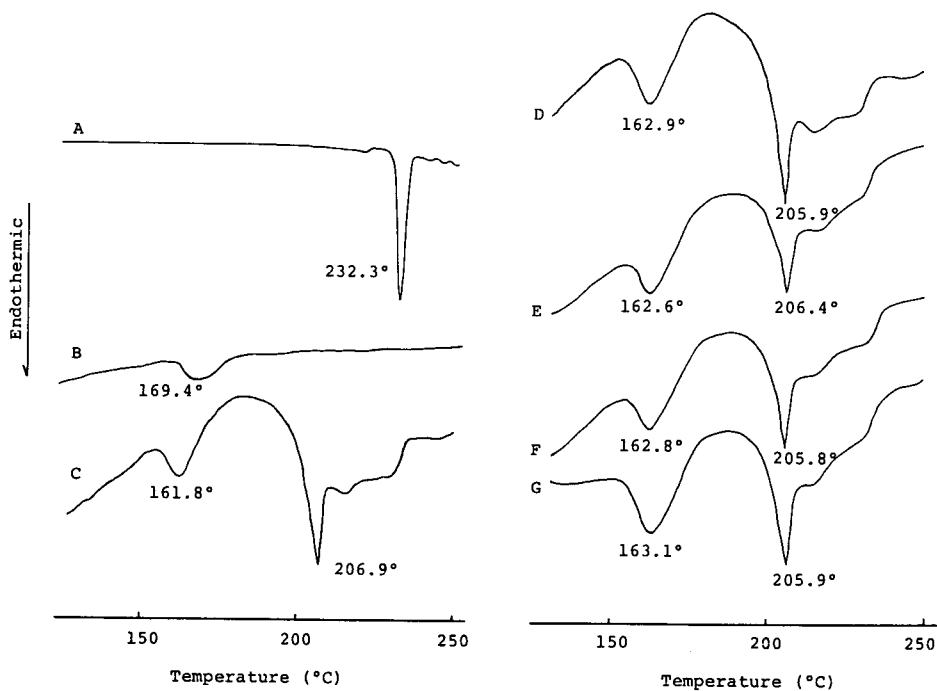


Fig. II -20. DSC Curves of Triturated Mixtures of MFA and Explotab[®] Stored under Reduced Pressure at Various Temperatures for 5h
A, MFA crystals ; B, Explotab[®] ; C, triturated mixture (fresh) ; D, 40°C ; E, 60°C ; F, 80°C ; G, 100°C

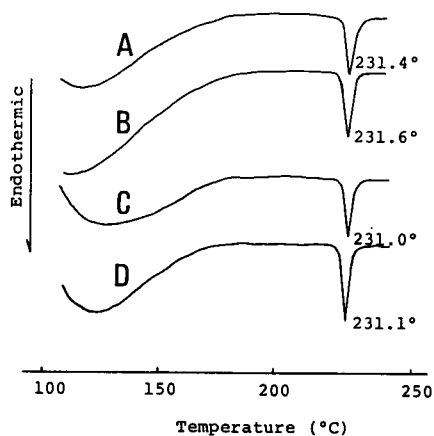


Fig. II -21. DSC Curves of Mixtures of MFA with PS or PCS[®] Stored under Reduced Pressure at 60°C
PCS[®] : A, fresh ; B, stored for 5h ;
PS : C, fresh ; D, stored for 5h.

は MFA 単独の結晶が若干残っているためと考えられた。これを減圧下、加温保存したもの（D～G）では、摩砕混合直後と比べ、著しい変化は見られなかった。Fig. II-21に PS あるいは PCS[®]と MFA との摩砕混合物の DSC 測定結果を示す。PS あるいは PCS[®]と MFA との摩砕混合直後（C, A）および減圧下、加温処理したもの（D, B），いずれも、232℃付近の MFA 由来の吸熱ピークのみが観察され、Explotab[®]の場合と異なり、相互作用の可能性は少ないと考えられた。

Fig. II-22は減圧下、60℃の保存時間の影響について、粉末X線回折パターンを示したものである。5, 20, 40時間と保存時間を長くしていくと、5時間保存した場合よりも、回折ピークの強度が、増大した。

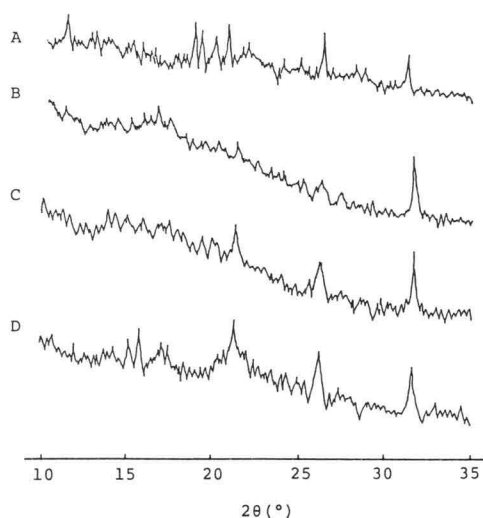


Fig. II-22. Changes in the X-Ray Diffraction Patterns of Triturated Mixtures of MFA and Explotab[®] Stored under Reduced Pressure at 60℃ for Various Time
A, fresh ; B, 5h ; C, 20h ; D, 40h.

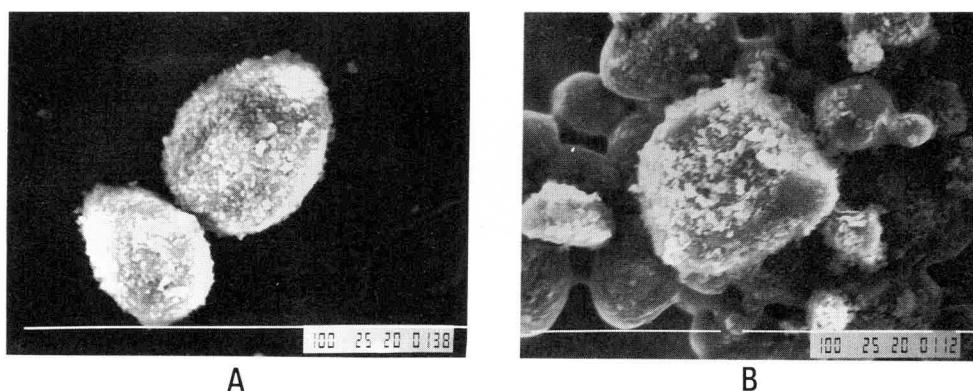


Fig. II-23. Scanning Electron Micrographs of Triturated Mixtures of MFA and Explotab[®] Stored under Reduced Pressure at 60℃ for Various Times
A, 20h ; B, 40h.

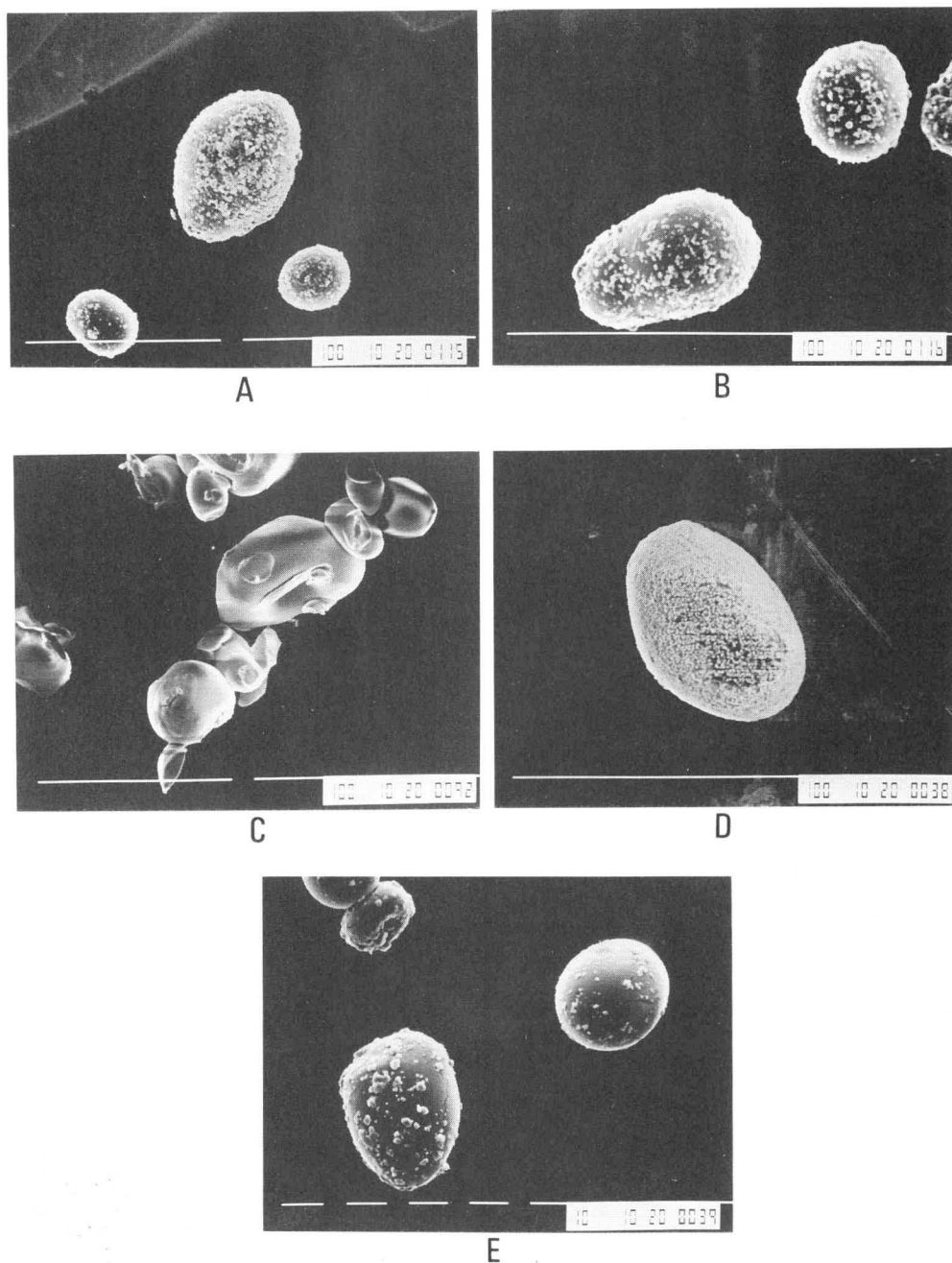


Fig. II -24. Scanning Electron Micrographs of Various Treated Explotab®

A, at room temp. in desiccator ;

B, under atmospheric pressure at room temp., RH65% for 24h ;

C, under atmospheric pressure at 50°C, RH40% for 48h ;

D, under reduced pressure at 60 °C for 5h ;

E, under reduced pressure at 100°C for 5h.

これは保存時間の延長により、MFA の Explotab[®]表面からの脱落や大粒子への変化が促進されることによるためと考えられる。さらに、SEM 写真の撮影結果を、Fig. II -23に示した。保存時間の延長により Explotab[®]表面に付着している MFA は、大きな粒子状あるいは凝集体に変化しており、粉末X線回折パターンの解析結果を反映している。

Fig. II -24に各種の方法により保存した Explotab[®]のみの SEM 写真を示す。Aに示したように Explotab[®]を室温で、デシケータ中に保存した場合には表面への小粒子の付着が観察される。Bに示したように相対湿度 (RH) 65%に保存した場合には、吸湿によりわずかに膨潤しているように見えるが、Aに比較して著しい相違はない。Cは RH40%に50℃で48時間保存したもので、A、Bに比べて著しく変化し、非常に滑らかな表面を呈している。Dはデシケータ中に保存しておいたものを減圧下、60℃で5時間保存したもので、いずれの粒子も、表面の凹凸が激しい状態に変化していた。Eは同様に減圧下、100℃で5時間保存したもので、表面はBに近い状態になっていた。このように、保存条件によって Explotab[®]の表面構造に著しい違いが見られ、減圧、加温保存による

Table II -6. Specific Surface Area of Explotab[®]

Explotab [®]	Specific Surface Area (m ² /g)
Stored in desicator	0.22
Stored at 60℃ *	0.25
Stored at 100℃ *	0.23

* Stored at reduced pressure for 5h

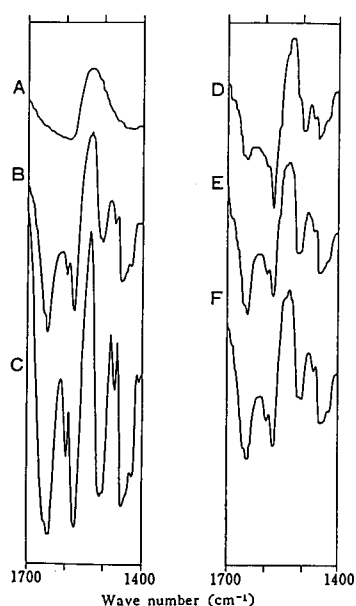


Fig. II -25. IR Spectra of MFA in Triturated Mixtures with Explotab[®] Stored under Reduced Pressure at 60℃ for 5h

A, Explotab[®]; B, fresh; C, MFA; D, 60℃; E, 80℃; F, 100℃.

表面構造の変化が、MFA の結晶状態の変化をもたらす原因の1つとなっていると考えられた。

Table II-6に Explotab[®]をデシケータ中に保存しておいたもの、減圧下、60℃および100℃で5時間保存したものの比表面積測定結果を示す。Explotab[®]の比表面積は、活性炭 ($1,208\text{m}^2/\text{g}$)⁸³⁾やメタケイ酸アルミン酸マグネシウム ($375\text{m}^2/\text{g}$)⁸⁰⁾などと比べ、著しく小さい値であった。減圧下、60℃で5時間保存した Explotab[®]の比表面積が若干ではあるが増加している結果から、Explotab[®]表面の構造の変化を反映しているものと考えられる。

Fig. II-25に MFA と Explotab[®]の摩砕混合物を減圧下、加温処理したときの IR スペクトルを示す。加温温度の違いによる IR スペクトルの吸収波数に著しい変化はなかったが、60℃で5時間保存した場合、ピークがややブロードになり、 $1,510\text{cm}^{-1}$ 付近に見られるベンゼン環の二重結合の伸縮振動由来の吸収が約 20cm^{-1} 低波数側にシフトしていた。MFA と Explotab[®]の間には、ベンゼン環の π 電子系と水酸基の水素結合などの微弱な相互作用が示唆されるが、このような相互作用は水溶液中では起こり得るとしても、固体状態では厳密な位置関係が要求されるため考えにくい⁷⁹⁾。今後、詳細な検討が必要であると考えられる。

第2節 溶出挙動

Fig. II-26に各試料からの MFA の溶出性について示した。減圧下、50℃および60℃で5時間保存の場合、摩砕混合直後よりも良好な溶出性を示し、これは MFA の結晶性の低下に起因するものと考えられる。また、80℃、100℃と処理温度を上げると、摩砕混合直後よりもむしろ MFA の溶出性が低下する傾向を示した。これは、粉末X線解析やSEM写真より明らかなように、減圧下、加温による MFA 粒子の大粒子化や凝集および Explotab[®]表面からの脱落、さらに、水分の蒸発による溶媒への濡れの悪さなどが影響しているものと考えられる。Fig. II-27には、同様に、PS およ

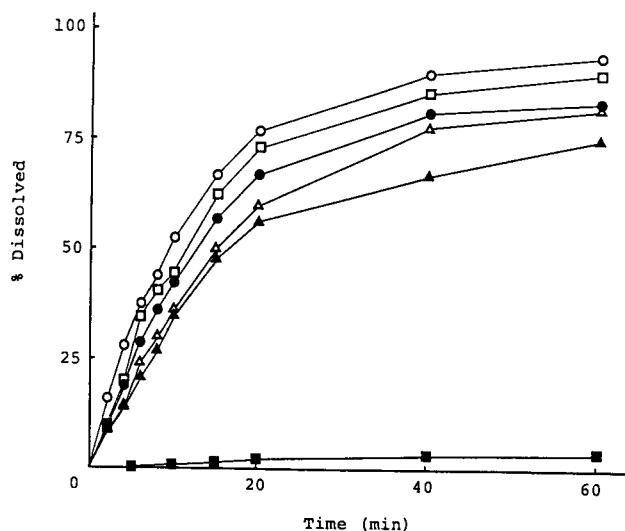


Fig. II-26. Dissolution Profiles of MFA from Triturated Mixtures Stored under Reduced Pressure at Various Temperatures

●, fresh ; □, 50℃ ; ○, 60℃ ; △, 80℃ ; ▲, 100℃ ; ■, MFA crystals.

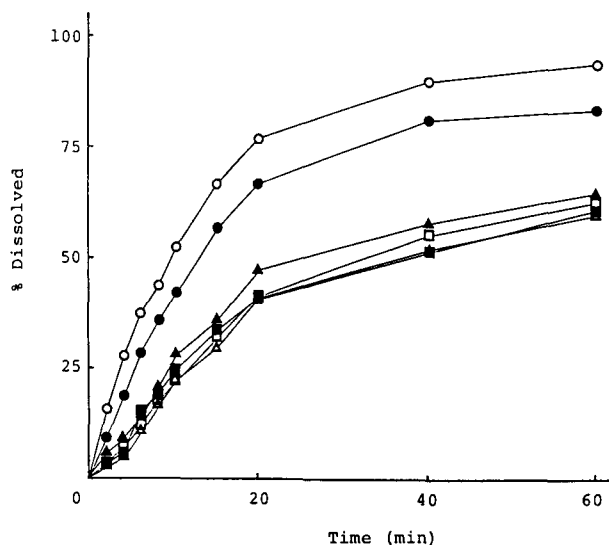


Fig. II -27. Dissolution Profiles of MFA from Triturated Mixtures with Various Carriers Stored under Reduced Pressure at 60°C for 5h
 ●, Explotab®, fresh ; ○, Explotab®, 60°C ; ▲, PCS®, fresh ; △, PCS®, 60°C ; ■, PS, fresh ; □, PS, 60°C.

び PCS® 摩砕混合物に減圧下、加温保存した試料からの MFA の溶出性について示した。PS, PCS® とともに保存による影響はほとんど見られず、溶出性の改善効果は Explotab® に特有の現象であると考えられる。

第3節 本章のまとめ

MFA と Explotab® 摩砕混合物の付着安定性と MFA の結晶性の低下を検討する目的で、摩砕混合物を減圧下で保存し、その温度と時間の影響について検討を行った結果、次のような知見を得た。

- (1) MFA と Explotab® の摩砕混合物を粉体/粉体混合法により調製し、減圧下、60°C で 5 時間保存すると、Explotab® 表面の凹凸が激しい状態に変化し、MFA の結晶性が著しく低下する傾向を示し、溶出性も改善された。
- (2) MFA は蒸気圧が 0.00018mmHg と小さいため、完全に非晶質化しにくかった。
- (3) PS および PCS® と MFA との摩砕混合物では減圧加温保存の影響はみられなかった。
- (4) 減圧下、保存温度を 60°C よりも上げるかあるいは、保存時間をさらに長くすると、MFA 粒子が大粒子化し、Explotab® 表面から脱落しやすくなり、MFA の結晶性を高めた。

MFA と Explotab® の摩砕混合物を適当な減圧、加温処理を施すことによって溶出性を改善できることが示唆された。

第4節 実験の部

1. 試料

バレイショデンプン (PS, 藤沢アストラ(株)) および PCS® (旭化成工業(株)) を用いた。その他の薬品は試薬特級品を用いた。

2. 試料の調製法

表面改質粉体の調製は、第Ⅱ部第2章第4節1.(1)MPと同様の方法で行った。減圧、加温処理は、真空定温乾燥器（DP-41，ヤマト科学株）中で、減圧下，40～100℃で5～40時間保存して試料とした。

3. 表面状態の評価

(1) 電子顕微鏡による観察

第Ⅱ部第1章第5節5.と同様の方法で測定した。

(2) 粉末X線回折測定

第Ⅰ部第1章第5節3.と同様の方法で測定した。

(3) DSC の測定

第Ⅰ部第1章第5節4.と同様の方法で測定した。

(4) 比表面積測定

Explotab[®]の比表面積を BET 法による流動式比表面積測定装置（フローソープⅡ2300，（株）島津製作所）を用いて測定した。

4. 溶出試験

第Ⅱ第1章第5節4.と同様の方法で測定した。MFA 単独の溶出試験には摩砕混合物と同様に処理したものをを用いた。

総括および結論

メフェナム酸の溶出性改善を目的として、第Ⅰ部においては湿式法の代表的手法である溶媒法を主に用いた固体分散による手法、第Ⅱ部において、乾式法として粉体/粉体混合法による手法を用い、製剤手法の違いによる薬物の物理化学的性質の変化を検討し、つぎのような結果を得た。

- (1) MFA と PVP 固体分散体による MFA の溶出性の向上について検討した結果、MFA と PVPK-30との固体分散体では、配合比を 1 : 6 とすることにより MFA を非晶質化することができた。PVP の分子量の違いによる MFA の溶出への影響について検討し、MFA-PVPK-15 および PVPK-30 は PVPK-90 と比べ速い溶出速度を示した。MFA : PVPK-30の配合比 1 : 6 の固体分散体と MFA 結晶原末の経口投与後の家兎における消化管からの吸収性について検討した結果、MFA-PVPK-30固体分散体の投与後、MFA が速やかに血中に吸収され、MFA 結晶原末単独投与よりも C_{max} で約 9 倍、AUC で約10倍の値を示し、有意な差が認められた。MFA の溶出速度および過飽和溶解度が生物学的利用能に大きく影響していることが示唆された。
- (2) 3 種の胆汁酸塩を担体としたメフェナム酸の固体分散体を調製し、その物理化学的性質、溶出速度および過飽和濃度維持のために第 3 成分としての水溶性高分子の添加効果について検討を行った。3 種の胆汁酸塩のうち、DCA-Na が最も溶出性に優れていた。この結果は胆汁酸の分子構造、とくに水酸基の位置、有無との関連性を示唆している。
MFA を非晶質化するためには MFA と DCA-Na の配合比を 1 : 5 以上にすることが必要であり、その最大溶出量は 1.27mg/ml を示し、MFA 結晶原末の約30倍の濃度に達した。これは、DCA-Na 中に MFA が非晶質化した状態で存在しているため、および可溶化効果のためと考えられた。過飽和濃度を維持させるために第 3 成分として水溶性高分子を添加した結果、MC および HPC の配合が優れていた。最適化法の導入による MFA : DCA-Na : MC の最適配合比は 1 : 6 : 0.36であった。
- (3) MFA とカゼインの固体分散体を調製し、溶出挙動を検討した結果、凍結乾燥法により調製した固体分散体は MFA がカゼイン担体中に非晶質状態で分散していた。一方、溶媒法では結晶性は低下したが非晶質状態には至らなかった。カゼインの MFA に対する溶出性改善の効果は PVP と同程度であった。MFA の過飽和濃度の維持はカゼインによる結晶核形成阻害効果よりも結晶成長阻害効果によることが示唆された。
- (4) V 型混合機を用いた乾式の粉体/粉体混合法により MFA と Explotab® の複合粒子を形成し溶出挙動を検討した結果、電子顕微鏡下および溶出溶媒への界面活性剤添加効果の観察から、MFA が大部分一次粒子として分散し、ordered mixture の形成が示唆された。Explotab® 表面に単層状に付着した MFA 粒子数の計算値は、Explotab® 1 粒子当り約335個であり、over saturation を避けるためには MFA の配合比を 4 % 以下の濃度で調製する必要があると考えられた。MFA の溶出性は、Explotab® との混合により湿潤性と分散性が改善され、溶出初期は Peppas らの指数関数型溶出モデルに、溶出後半までは対数正規モデルに当てはまり、Explotab® からの溶出が速いことを示した。
- (5) MFA と Explotab® の複合粒子を高速気流中衝撃法と自動乳鉢により調製して溶出挙動を検

討した結果、高速気流中衝撃法による改質粉体は MFA が Explotab® 表面に膜状に付着し、非晶質化していた。溶出性は自動乳鉢による調製品と著しい違いはなかったが、密閉容器中に 1 カ月間室温保存したものは高速気流中衝撃法による調製品のほうが優れていた。高速気流中衝撃法と自動乳鉢の両者とも経時的に Explotab® 表面での付着した MFA の大粒子化や脱落などが観察され、固定化の必要があると考えられた。

- (6) MFA, Explotab® および PEG による表面改質粉体を自動乳鉢による粉体/粉体混合法により調製し、改質状態および溶出性について検討した。その結果、MFA-Explotab® 摩砕混合物の PEG による表面被覆粉体は、PEG が表面に膜状に付着し、MFA の結晶性がさらに低下することが認められた。PEG による表面被覆粉体は MFA-Explotab® 摩砕混合物と比べ、水に濡れやすく、著しく速い溶出性を示した。PEG による表面被覆粉体は、粉体表面での PEG の剝離がなく、MFA の Explotab® 表面からの脱落がないため、1 カ月室温保存したものでも溶出性に変化はみられなかった。MFA-Explotab® 摩砕混合物を PEG によって被覆することにより、溶出性に優れ、安定な表面改質粉体の調製が可能となった。
- (7) MFA-Explotab® 摩砕混合物の付着安定性と MFA の結晶性の低下を検討する目的で摩砕混合物を減圧下で保存し、その温度と時間の影響について検討した結果、摩砕混合物を減圧下、60℃、5 時間保存すると、Explotab® 表面の凹凸が激しい状態に変化し、MFA の結晶性が著しく低下し、溶出性も改善された。MFA は蒸気圧が小さいため完全に非晶質化しなかった。PS および PCS と MFA との摩砕混合物では減圧下加温保存の影響はみられなかった。MFA-Explotab® 摩砕混合物を減圧下、保存温度を 60℃ よりも上げるかあるいは保存時間をさらに長くすると、MFA 粒子が大粒子化し、Explotab® 表面から脱落しやすくなり、MFA の結晶性を高める結果となった。MFA と Explotab® 摩砕混合物を適当な減圧加温処理を施すことによって、溶出性を改善できることが示唆された。

以上、メフェナム酸の溶出性改善を目的として、固体分散による手法および粉体/粉体混合法により製剤手法の違いによる薬物の物理化学的性質の変化を検討したが、固体分散体では、胆汁酸塩による MFA の著しい溶出性の改善がみられ、薬物の非晶質化に優れていた。また、第 3 成分としての水溶性高分子添加により薬物の過飽和状態の維持が可能であった。粉体/粉体混合法は、簡便な方法であり、適当な担体を選ぶことによって容易に改質粉体を調製でき、薬物の溶出性改善に寄与できた。また、PEG などによる粒子表面の被覆は核粒子表面への微粒子の固定と結晶変化の抑制に役立つものと考えられた。

謝 辞

本研究に際し、終始御懇篤なる御指導、御鞭撻を賜りました星薬科大学永井恒司教授、東京女子医科大学病院薬剤部長杉原正泰教授に心から感謝致します。

さらに本研究の遂行にあたり、絶えざる御助言、御協力を賜りました星薬科大学町田良治助教授、上田晴久助教授、高山幸三講師、東京女子医科大学第 2 病院薬剤部長谷古宇秀博士、東京理科大学薬学部石坂隆史博士に深謝致します。

また、本研究の機会を与えられ、多大な御協力を頂いた東京女子医科大学病院薬剤部の皆様に感謝致します。

引用文献

- 1) 塩川優一, 藤村 一編, 抗炎症薬—基礎と臨床—, 医薬ジャーナル社, 大阪, 1985.
- 2) J.R. Vane, *Nature*, **231**, 232(1971).
- 3) 水島 裕, 柏崎禎夫, 抗炎症剤の選び方・使い方, 医学書院, 東京, 1991.
- 4) 小林絢三, 荒川哲男, 胃粘膜とアラキドン酸カスケード, ライフサイエンス, 東京, 1989.
- 5) 本間光夫, 医薬品研究, **11**, 529(1980).
- 6) 塩川優一, 日本薬剤師会雑誌, **37**, 981(1985).
- 7) K. Sekiguchi, N. Obi, *Chem. Pharm. Bull.*, **9**, 866 (1961).
- 8) A.H. Goldberg, M. Gibaldi, J.L. Kanig, *J. Pharm. Sci.*, **55**, 487 (1966).
- 9) W.L. Chiou, S. Riegelman, *J. Pharm. Sci.*, **58**, 1505 (1969).
- 10) 村田敏郎, 有田隆一編, 生物薬剤学第2版, p24-34, 南江堂, 東京, 1982.
- 11) 鈴木徳治, 薬物の Bioavailability, 薬業時報社, p1, 東京, 1976.
- 12) R.M. Atkinson, *Nature*, **193**, 588(1962).
- 13) K. Sekiguchi, K. Ito, E. Owada, K. Ueno, *Chem. Pharm. Bull.*, **12**, 1192(1964).
- 14) 平川善行, 原田 清, 薬学雑誌, **102**, 951(1982).
- 15) D.C. Monkhouse, J.L. Lach, *J. Pharm. Sci.*, **61**, 1435(1972).
- 16) S. Miyazaki, H. Inoue, T. Nadai, T. Arita, M. Nakano, *Chem. Pharm. Bull.*, **27**, 1441(1979).
- 17) T. Higuchi, M. Ikeda, *J. Pharm. Sci.*, **63**, 809(1974).
- 18) S. Miyazaki, H. Inoue, T. Yamahira, T. Nadai, *Chem. Pharm. Bull.*, **27**, 2468(1979).
- 19) J. Haleblan, W. McCrone, *J. Pharm. Sci.*, **58**, 911(1969).
- 20) 上釜兼人, 薬学雑誌, **101**, 857(1981).
- 21) Y. Nakai, E. Fukuoka, S. Nakajima, K. Yamamoto, *Chem. Pharm. Bull.*, **25**, 3340(1977).
- 22) Y. Kawashima, S. Aoki, H. Takenaka, *Chem. Pharm. Bull.*, **30**, 1900(1982).
- 23) W.L. Chiou, S. Riegelman, *J. Pharm. Sci.*, **60**, 1281(1971).
- 24) J.A. Hersey, *Powder Technol.*, **11**, 41(1975).
- 25) C. Nyström, M. Westerberg, *J. Pharm. Pharmacol.*, **38**, 161(1986).
- 26) T. Ishizaka, H. Honda, K. Ikawa, N. Kizu, K. Yano, M. Koishi, *Chem. Pharm. Bull.*, **36**, 2562(1988).
- 27) 櫻井正太郎, 谷古宇秀, 福室憲治, 高山幸三, 永井恒司, 杉原正泰, 薬剤学, **47**, 191(1987).
- 28) 櫻井正太郎, 谷古宇秀, 福室憲治, 高山幸三, 永井恒司, 杉原正泰, 薬剤学, **47**, 260(1987).
- 29) 鈴木佐智子, 櫻井正太郎, 渡辺 敦, 谷古宇秀, 杉原正泰, 病院薬学, **17**, 298(1991).
- 30) 櫻井正太郎, 鈴木佐智子, 渡辺 敦, 杉原正泰, 薬剤学, **51**, 44(1991).
- 31) 櫻井正太郎, 石坂隆史, 杉原正泰, 薬剤学, **52**, 86(1992).
- 32) 櫻井正太郎, 杉原正泰, 薬剤学, **52**, 93(1992).
- 33) 櫻井正太郎, 杉原正泰, 病院薬学, **18**, 204(1992).
- 34) N. Fukuda, N. Higuchi, M. Ohno, H. Kenmotsu, H. Sekikawa, M. Takada, *Chem. Pharm. Bull.*, **34**, 1366(1986).
- 35) H. Takeuchi, T. Handa, Y. Kawashima, *Chem. Pharm. Bull.*, **35**, 3800(1987).
- 36) O.W. Corrigan, *Drug Devel. Ind. Pharm.*, **11**, 697(1985).
- 37) T. Higuchi, J. L. Lach, *J. Am. Pharm. Ass. Sci. Ed.*, **43**, 465(1954).
- 38) O.C. Corrigan, R.F. Timoney, *J. Pharm. Pharmacol.*, **27**, 759(1975).
- 39) A. Ganem, M. Meshali, Y. Ibraheem, *J. Pharm. Pharmacol.*, **32**, 675(1980).
- 40) T. Tachibana, A. Nakamura, *Kolloid-Z. Polym.*, **203**, 130(1965).
- 41) 有田隆一, 月刊薬事, **21**, 2737(1979).
- 42) S.S. El-Dalsh, A.A. El-Sayed, A.A. Badawi, A. Fouli, *Pharmazie*, **37**, 606(1982).
- 43) K. Takayama, N. Nambu, T. Nagai, *Chem. Pharm. Bull.*, **30**, 3013(1982).

- 44) H. Sekikawa, R. Naganuma, J. Fujiwara, M. Nakano, T. Arita, *Chem. Pharm. Bull.*, **27**, 31 (1979).
- 45) H. Sekikawa, W. Fukuda, M. Takada, K. Ohtani, T. Arita, M. Nakano, *Chem. Pharm. Bull.*, **31**, 1350 (1983).
- 46) M.A. El-Hinnawi, N.M. Najib, *Int. J. Pharm.*, **37**, 175 (1987).
- 47) H. Sekikawa, M. Nakano, T. Arita, *Chem. Pharm. Bull.*, **26**, 118 (1978).
- 48) W.C. Herndon, *J. Chem. Ed.*, **44**, 724 (1967).
- 49) S. Candeloro de Sanctis, *Acta Crystallogr.*, **B34**, 1928 (1978).
- 50) M. Lahav, *J. Am. Chem. Soc.*, **100**, 2542 (1978).
- 51) V.M. Coiro, *J. Inclus. Phenom.*, **1**, 329 (1984).
- 52) S. Candeloro de Sanctis, *Acta Crystallogr.*, **B28**, 3656 (1972).
- 53) J.G. Jones, *Acta Crystallogr.*, **B38**, 1207 (1982).
- 54) T.R. Bates, M. Gibaldi, J.L. Kanig, *J. Pharm. Sci.*, **55**, 191 (1966).
- 55) 谷古宇秀, 山崎佐智子, 園部 尚, 杉原正泰, 薬剂学, **46**, 140 (1986).
- 56) S.G. Frank, *J. Pharm. Sci.*, **64**, 1585 (1975).
- 57) 永井恒司, “医薬品速度論”, p.99-115, 南江堂, 東京, 1979.
- 58) V. Bakatselou, R.C. Oppenheim, J.B. Dressman, *Pharm. Res.*, **8**, 1461 (1991).
- 59) 鈴木佐智子, 宮崎靖則, 櫻井正太郎, 谷古宇秀, 杉原正泰, 薬剂学, **50**, 273 (1990).
- 60) 朝尾 正, 安藤貞一, 楠 正, 中村恒夫, “実験計画法” 日科技連, 東京, 1973.
- 61) K. Takayama, N. Nambu, T. Nagai, *Chem. Pharm. Bull.*, **31**, 4496 (1983).
- 62) 上野川修一, 化学と生物, **16**, 556 (1984).
- 63) 渡辺 敦, 鈴木佐智子, 杉原正泰, 薬剂学, **50**, 179 (1990).
- 64) H. Sekikawa, M. Nakano, T. Arita, *Chem. Pharm. Bull.*, **27**, 1223 (1979).
- 65) 長谷川明彦, 川村理恵, 中川 寛, 杉本 功, 薬学雑誌, **105**, 586 (1985).
- 66) A.P. Simoneri, S.C. Mehta, W.I. Higuchi, *J. Pharm. Sci.*, **59**, 633 (1970).
- 67) 川島嘉明, 薬学雑誌, **106**, 433 (1986).
- 68) A. Hasagawa, M. Taguchi, R. Suzuki, T. Miyata, H. Nakagawa, I. Sugimoto, *Chem. Pharm. Bull.*, **36**, 4941 (1988).
- 69) 森本信男, 砂川一郎, 都城秋穂, 鉱物学, p.223-308, 岩波書店, 東京, 1975.
- 70) 長谷川明彦, 杉本 功, 化学工業, **4**, 309 (1986).
- 71) K. Malmqvist, C. Nyström, *Acta Pharm. Suec.*, **21**, 9 (1984).
- 72) M. Westerberg, B. Jonsson, C. Nyström, *Int. J. Pharm.*, **28**, 23 (1986).
- 73) N.A. Peppas, *Pharm. Acta Herv.*, **60**, 110 (1985).
- 74) 本田宏隆, 松野昂士, 小石真純, 材料技術, **6**, 241 (1988).
- 75) F.K. Lai, J.A. Hersey, *J. Pharm. Pharmacol.*, **31**, 800 (1979).
- 76) T. Ishizaka, H. Honda, Y. Kikuchi, K. Ono, T. Katano, M. Koishi, *J. Pharm. Pharmacol.*, **41**, 361 (1989).
- 77) 本田宏隆, 小野憲次, 石坂隆史, 松野昂士, 片野俊雄, 小石真純, 粉体工学会誌, **24**, 593 (1987).
- 78) 櫻井正太郎, 渡辺 敦, 海老原毅, 杉原正泰, 日本薬学会第110年会講演要旨集4, p.26 (1991).
- 79) Y. Nakai, K. Yamamoto, K. Terada, J. Ichikawa, *Chem. Pharm. Bull.*, **32**, 4566 (1984).
- 80) T. Konno, K. Kinuno, K. Kataoka, *Chem. Pharm. Bull.*, **34**, 301 (1986).
- 81) T. Konno, *Chem. Pharm. Bull.*, **38**, 1032 (1990).
- 82) 旭化成工業株式会社資料.
- 83) 炭素材料学会編, 活性炭—基礎と応用, p.23, 講談社, 東京, 1975.